

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表2002-521463

(P2002-521463A)

(43)公表日 平成14年7月16日(2002.7.16)

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テームト <sup>8</sup> (参考)
A 6 1 K	31/135	A 6 1 K 31/135	4 C 0 3 1
	31/136	31/136	4 C 0 3 3
	31/138	31/138	4 C 0 5 4
	31/275	31/275	4 C 0 5 5
	31/40	31/40	4 C 0 5 6
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 220 頁) 最終頁に続く			

(21)出願番号 特願2000-562103(P2000-562103)  
 (86)(22)出願日 平成11年7月29日(1999.7.29)  
 (85)翻訳文提出日 平成12年9月1日(2000.9.1)  
 (86)国際出願番号 P C T / E P 9 9 / 0 5 7 4 4  
 (87)国際公開番号 W O 0 0 / 0 6 2 5 4  
 (87)国際公開日 平成12年2月10日(2000.2.10)  
 (31)優先権主張番号 9 8 4 0 1 9 4 4 . 8  
 (32)優先日 平成10年7月29日(1998.7.29)  
 (33)優先権主張国 欧州特許庁 (E P)  
 (31)優先権主張番号 9 8 4 0 3 3 5 1 . 4  
 (32)優先日 平成10年12月31日(1998.12.31)  
 (33)優先権主張国 欧州特許庁 (E P)

(71)出願人 ソシエテ シヴィル ビオプロジェ  
 フランス国 75003 パリ リュ ドゥ  
 フランブルジュワ 30  
 (72)発明者 シュワルツ, ジャン-シャル  
 フランス国 75014 パリ ビラ スラ  
 9  
 (72)発明者 アラン, ジャン-ミシェル  
 フランス国 91410 ドゥールダン アブ  
 ニュ デ アカシア 3  
 (72)発明者 ガルバーク, モニック  
 フランス国 75017 パリ ブルバール  
 グピヨン サン クリ 26  
 (74)代理人 弁理士 越場 隆

最終頁に続く

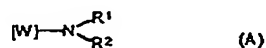
(54)【発明の名称】 ヒスタミンH3-受容体リガンドとしての非イミダゾールアルキルアミンと、その治療への応用。

(57)【要約】

【課題】 ヒスタミンH3-受容体リガンドとしての非イミダゾールアルキルアミンと、その治療への応用

【解決手段】 [化1]の化合物(A)これらの化合物の薬学的に許容される塩、水化物、水和塩、これらの化合物の多形結晶構造体、光学異性体、ラセミ化合物、ジアステレオ異性体および鏡像異性体の拮抗薬および/または作動薬としてのヒスタミンH3-受容体リガンドとして作用する医薬品の製造での使用。

【化1】



(W)はイミダゾール環の4(5)位置に結合したときにヒスタミンH3-受容体に拮抗活性および/またはアゴニスト活性を与える残基、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は下記1)~5)のいずれかを表し、互いに同一でも異なってもよい:  
 1) 低級アルキルまたはシクロアルキル、あるいは、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が結合している窒素原子と一緒に、  
 i) 飽和窒素含有環、ii) 非芳香族不飽和窒素含有環、  
 モルホリノ基、N-置換されたピペラジノ基)

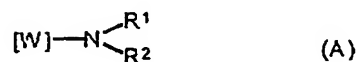
( 2 )

特表2002-521463

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(A)を有する化合物：

【化1】



(ここで、

Wはイミダゾール環の4(5)位置に結合したときにヒスタミンH<sub>3</sub>-受容体に拮抗活性および／またはアゴニスト活性を与える残基であり、

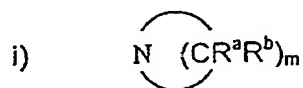
R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は各々互いに独立して下記1)～5)のいずれかを表し、互いに同一でも異なってもよい：

1) 低級アルキルまたはシクロアルキル、

あるいは、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が結合している窒素原子と一緒にあって、

2) 飽和窒素含有環：

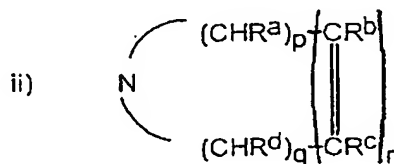
【化2】



(ここで、mは2～8までの数を表す)、

3) 非芳香族不飽和窒素含有環：

【化3】



(ここで、pとqは互いに独立して0～3までの数を表し、rは0～4までの数を表し、ただし、pとqが同時に0になることはなく、 $2 \leq p + q + r \leq 8$ であり、R<sup>a</sup>～<sup>d</sup>は互いに独立して水素原子、低級アルキル、シクロアルキル、カルボアルコキシ基を表す)、

4) モルホリノ基、

( 3 )

特表2002-521463

## 5) N-置換されたピペラジノ基:

【化4】



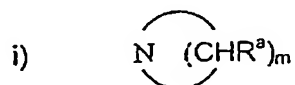
(ここで、Rは低級アルキル、シクロアルキル、カルボアルコキシ、アリール、アリールアルキル、アルカノイルまたはアロイル基を表す)  
 これらの化合物の薬学的に許容される塩、水化物、水和塩、これらの化合物の多形結晶構造体、光学異性体、ラセミ化合物、ジアステレオ異性体および鏡像異性体の、ヒスタミンH<sub>3</sub>-受容体リガンドとして作用する医薬品の製造での使用。

【請求項2】 R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が互いに独立して低級アルキル基である請求項1に記載の使用。

【請求項3】 R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が各々エチル基である請求項2に記載の使用。

【請求項4】 -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>が飽和した窒素含有環である請求項1に記載の使用:

【化5】



(ここで、mは請求項1で定義のもの)

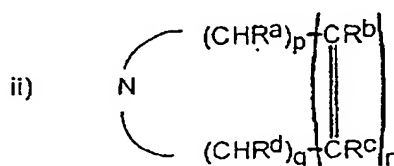
【請求項5】 mが4、5または6である請求項4に記載の使用。

【請求項6】 -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>がピペリジル基を表す請求項5に記載の使用。

【請求項7】 -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>がピロリジニル基を表す請求項5に記載の使用。

【請求項8】 -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>が下記の非芳香不飽和窒素含有環である請求項1に記載の使用:

【化6】



(4)

特表2002-521463

(ここで、p、q、RおよびR<sup>a-d</sup>は請求項1に定義のもの)

【請求項9】 p、qおよびrが1または2、好ましくはpが2で、qおよびrが1である請求項8に記載の使用。

【請求項10】 R<sup>a-d</sup>が各々水素原子を表す請求項4～9のいずれか一項に記載の使用。

【請求項11】 窒素含有環i)またはii)がモノ置換またはジ置換された、好ましくはモノ置換されたアルキル基である請求項4～9のいずれか一項に記載の使用。

【請求項12】 窒素含有環がメチル基でモノ置換された請求項11に記載の使用。

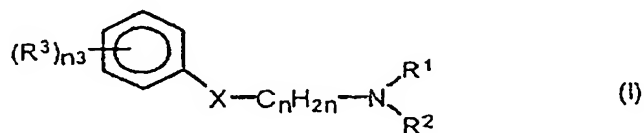
【請求項13】 置換基が窒素原子に対してメタ位である請求項11または12項に記載の使用。

【請求項14】 -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>がホルホリノ基である請求項1に記載の使用。

【請求項15】 -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>がN-置換されたピペラジノ基、好ましくはN-アセチルピペラジノである請求項1に記載の使用。

【請求項16】 請求項1～の15のいずれか一項に記載の下記一般式(1)の使用：

【化7】



(ここで、

C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>は直鎖または分岐した炭化水素鎖 (nは2～8の数) であり、

Xは酸素または硫黄原子であり、

R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>は請求項1で定義のものであり、

n3は0～5までの整数であり、

R<sup>3</sup>は各々互いに独立して下記1)～3)のいずれかを表す：

1) ハロゲン原子、



( 5 )

特表2002-521463

- 2) 低級アルキル、シクロアルキル、トリフロロメチル、アリール、アルコキシ、 $\alpha$ -アルキルオキシアルキル、アリールオキシ、ニトロ、フォルミル、アルカノイル、アロイル、アリールアルカノイル、アミノ、カルボキシアミド、シアノ、アルキルオキシイミノ、アリールオキシイミノ、アルキルアルコキシイミノ、 $\alpha$ -ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルキニル、スルファミド、スルファモイル、スルホンアミド、カルボアミド、カルボニルシクロアルキル、アルキルカルボニルアルキル、カルボアルコキシ、アリールアルキルまたはオキシム基
- 3) それが結合しているフェニル環の炭素原子と一緒にあって飽和または不飽和の5-または6-員環またはベンゼン環を形成する。

【請求項17】  $n_3$ がゼロである請求項16に記載の使用。

【請求項18】  $R^3$ が請求項1に定義のもの、好ましくはパラ位である請求項16または17に記載の使用。

【請求項19】  $R^3$ が低級アルキル、好ましくはC1-C4アルキルである請求項16～18のいずれか一項に記載の使用。

【請求項20】  $R^3$ がハロゲン原子、シアノ、ニトロ、アルカノイル、アルキルオキシイミノまたはヒドロキシアルキル、好ましくはCN、 $NO_2$ 、 $COCH_3$ 、 $COC_2H_5$ 、 $H_3C-C=N-OH$ または $H_3C-CHOH$ またはシクロアルキル-COである請求項16～18のいずれか一項に記載の使用。

【請求項21】  $R^3$ がフェニル基の炭素原子と一緒にあって飽和または不飽和の5-または6員環、特に5,6,7,8-tert-ヒドロナフチル基を形成する請求項16に記載の使用。

【請求項22】  $R^3$ がフェニル基と一緒にあってナフチル基を形成する請求項16に記載の使用。

【請求項23】  $-CnH_{2n}-$ が直鎖の炭化水素鎖 $-(CH_2)_n-$ であり、 $n$ が請求項16に定義のものである請求項16～22のいずれか一項に記載の使用。

【請求項24】  $X$ が酸素原子をである請求項16～23のいずれか一項に記載の使用。

【請求項25】  $X$ が硫黄原子をである請求項16～23のいずれか一項に記載の使用。

( 6 )

特表2002-521463

【請求項 2 6】  $n$ が3～5、好ましくは3である請求項16～25のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 2 7】 下記化合物の一つである請求項16～26のいずれか一項に記載の使用：

1-(5-フェノキシベンチル)-ピペリジン  
1-(5-フェノキシベンチル)-ピロリジン  
N-メチル-N-(5-フェノキシベンチル)-エチルアミン  
1-(5-フェノキシベンチル)-モルホリン  
N-(5-フェノキシベンチル)-ヘキサメチレンイミン  
N-エチル-N-(5-フェノキシベンチル)-プロピルアミン  
1-(5-フェノキシベンチル)-2-メチルピペリジン  
1-[3-(4-シクロプロパンカルボニルフェノキシ)プロピル]-ピペリジン  
1-[3-(4-アセチルフェノキシ)-2-R-メチルプロピル]ピペリジン  
1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-4-メチルピペリジン  
1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-3-メチルピペリジン  
1-[3-(4-アセチルフェノキシ)-2-S-メチルプロピル]ピペリジン  
1-[3-[4-(3-オキソブチル)フェノキシ]プロピル]ピペリジン  
1-[3-(4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)プロピル]ピペリジン  
1-[3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル]-3-メチルピペリジン  
1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-2-メチルピペリジン  
1-[3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル]-2-メチルピペリジン  
1-[3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル]-4-メチルピペリジン  
1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-2, 6-ジメチルピペリジン  
1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)プロピル]-3-メチルピペリジン  
1-[3-(4-シクロブタンカルボニルフェノキシ)プロピル]ピペリジン  
1-[3-(4-シクロペンタンカルボニルフェノキシ)プロピル]ピペリジン  
1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-シス-2-メチル-5-エチルピペリジン  
1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-トランス-2-メチル-5-エチルピペリジン  
1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-シス-3, 5-ジメチルピペリジン

( 7 )

特表2002-521463

1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)プロピル]-4-メチルピペリジン  
1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)プロピル]-2-メチルピペリジン  
1-[3-[4-(1-ヒドロキシプロピル)フェノキシ]プロピル]-3-メチルピペリジン  
1-[3-[4-(1-ヒドロキシプロピル)フェノキシ]プロピル]-4-メチルピペリジン  
1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)プロピル]-2-メチルピペリジン  
1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)プロピル]-4-メチルピペリジンメトキシム  
1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-トランス-3,5-ジメチルピペリジン  
1-[3-(4-シクロプロピルカルボニルフェノキシ)プロピル]-トランス-3,5-ジメチルピペリジン  
1-[3-(4-シクロプロピルカルボニルフェノキシ)プロピル]-cis-3,5-ジメチルピペリジン  
一つの-[3-(4-カルボメトキシフェノキシ)プロピル]ピペリジン  
1-[3-(4-プロベニルフェノキシ)プロピル]-2-メチルピペリジン  
1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)プロピル]-2-メチルピペリジン  
1-[3-[4-(1-エトオキシプロピル)フェノキシ]プロピル]-2-メチルピペリジン  
1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)プロピル]-4-メチルピペリジン  
1-[3-(4-プロモフェノキシ)プロピル]ピペリジン  
1-[3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル]ピペリジン  
1-[3-(4-N,N-ジメチルスルフォンアミドフェノキシ)プロピル]ピペリジン  
1-[3-(4-イソプロピルフェノキシ)プロピル]ピペリジン  
1-[3-(4-sec-ブチルフェノキシ)プロピル]ピペリジン  
1-[3-(4-プロピルフェノキシ)プロピル]ピペリジン  
1-[3-(4-エチルフェノキシ)プロピル]ピペリジン  
1-(5-フェノキシベンチル)-4-プロピル-ピペリジン  
1-(5-フェノキシベンチル)-4-メチル-ピペリジン  
1-(5-フェノキシベンチル)-3-メチル-ピペリジン  
1-アセチル-4-(5-フェノキシベンチル)-ピペラジン  
1-(5-フェノキシベンチル)-3,5-トランス-ジメチル-ピペリジン  
1-(5-フェノキシベンチル)-3,5-シス-ジメチル-ピペリジン

( 8 )

特表2002-521463

1-(5-フェノキシベンチル)-2,6-シス-ジメチル-ピペリジン  
4-カルボエトキシ-1-(5-フェノキシベンチル)-ピペリジン  
3-カルボエトキシ-1-(5-フェノキシベンチル)-ピペリジン  
1-(5-フェノキシベンチル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン  
1-[5-(4-ニトロフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(4-クロロフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(4-メトキシフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(4-メチルフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(4-シアノフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(2-ナフチルオキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(1-ナフチルオキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(3-クロロフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(4-フェニルフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-[2-(5,6,7,8-tert-ヒドロナフチル)-オキシ]-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(3-フェニルフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-(5-フェノキシベンチル)-2,5-ジヒドロピロール  
1-[5-[1-(5,6,7,8-tert-ヒドロナフチル)-オキシ]-ベンチル]-ピロリジン  
1-(4-フェノキシブチル)-ピロリジン  
1-(6-フェノキシヘキシル)-ピロリジン  
1-(5-フェニルチオベンチル)-ピロリジン  
1-(4-フェニルチオブチル)-ピロリジン  
1-(3-フェノキシプロピル)-ピロリジン  
1-[5-(3-ニトロフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(4-フルオロフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(4-ニトロフェノキシ)-ベンチル]-3-メチル-ピペリジン  
1-[5-(4-アセチル-フェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(4-アミノフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(3-シアノフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
N-[3-(4-ニトロフェノキシ)-プロピル]-ジエチルアミン

( 9 )

特表2002-521463

N-[3-(4-シアノフェノキシ)-プロピル]-ジエチルアミン  
1-[5-(4-ベンゾイルフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-[4-(フェニルアセチル)-フェノキシ]-ベンチル]-ピロリジン  
N-[3-(4-アセチル・フェノキシ)-プロピル]-ジエチルアミン  
1-[5-(4-アセタミドフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(4-フェノキシフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(4-N-ベンズアミドフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-[4-(1-ヒドロキシエチル)-フェノキシ]-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(4-シアノフェノキシ)-ベンチル]-ジエチルアミン  
1-[5-(4-シアノフェノキシ)-ベンチル]-ピペリジン  
N-[5-(4-シアノフェノキシ)-ベンチル]-ジメチルアミン  
N-[2-(4-シアノフェノキシ)-エチル]-ジエチルアミン  
N-[3-(4-シアノフェノキシ)-プロピル]-ジメチルアミン  
N-[4-(4-シアノフェノキシ)-ブチル]-ジエチルアミン  
N-[5-(4-シアノフェノキシ)-ベンチル]-ジプロピルアミン  
1-[3-(4-シアノフェノキシ)-プロピル]-ピロリジン  
1-[3-(4-シアノフェノキシ)-プロピル]-ピペリジン  
N-[3-(4-シアノフェノキシ)-プロピル]-ヘキサメチレンジアミン  
N-[6-(4-シアノフェノキシ)-ヘキシル]-ジエチルアミン  
N-[3-(4-シアノフェノキシ)-プロピル]-ジプロピルアミン  
N-3-[4-(1-ヒドロキシエチル)-フェノキシ]-プロピル-ジエチルアミン  
4-(3-ジエチルアミノプロポキシ)-アセトフェノン-オキシム  
1-[3-(4-アセチル・フェノキシ)-プロピル]-ピペリジン  
1-[3-(4-アセチル・フェノキシ)-プロピル]-3-メチル-ピペリジン  
1-[3-(4-アセチルフェノキシ)-プロピル]-3,5-トランス-ジメチル-ピペリジン  
ン  
1-[3-(4-アセチルフェノキシ)-プロピル]-4-メチル-ピペリジン  
1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)-プロピル]-ピペリジン  
1-[3-(4-アセチルフェノキシ)-プロピル]-3,5-cis-ジメチル-ピペリジン

( 10 )

特表2002-521463

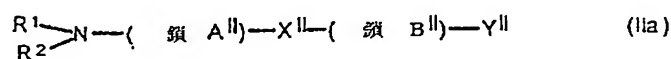
1-[3-(4-フォルミル・フェノキシ)-プロピル]-ピペリジン  
 1-[3-(4-イソブチリルフェノキシ)-プロピル]-ピペリジン  
 N-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)-プロピル]-ジエチルアミン  
 1-[3-(4-ブチリルフェノキシ)-プロピル]-ピペリジン  
 1-[3-(4-アセチルフェノキシ)-プロピル] 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン。

【請求項 2 8】 下記の化合物の一つである請求項16～17のいずれか一項に記載の使用：

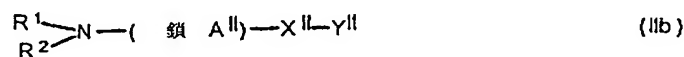
1-[5-(4-ニトロフェノキシ)-ペンチル]-ピロリジン  
 1-[5-[4-(1-ヒドロキシエチル)-フェノキシ]-ペンチル]-ピロリジン  
 1-[3-(4-シアノフェノキシ)-プロピル]-ピペリジン  
 N-[3-(4-シアノフェノキシ)-プロピル]-ヘキサメチレンジアミン  
 N-3-[4-(1-ヒドロキシエチル)-フェノキシ]-プロピル-ジエチルアミン  
 4-(3-ジエチルアミノプロポキシ)-アセトフェノン-オキシム  
 1-[3-(4-アセチルフェノキシ)-プロピル]-3-メチル-ピペリジン  
 1-[3-(4-アセチルフェノキシ)-プロピル]-4-メチルピペリジン  
 1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)-プロピル]-ピペリジン  
 N-[3-(4-シアノフェノキシ)-プロピル]-ジエチルアミン  
 N-[3-(4-アセチルフェノキシ)-プロピル]-ジエチルアミン  
 N-[4-(4-シアノフェノキシ)-ブチル]-ジエチルアミン

【請求項 2 9】 化合物が以下の一般式 (Ila) または (I Ib) を有する請求項1～15のいずれか一項に記載の使用：

【化 8】



【化 9】



(ここで、

R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>は請求項1の一般式(A)で定義のものであり、

( 11 )

特表2002-521463

鎖A<sup>II</sup>は1～6つの炭素原子を含む飽和または不飽和の直鎖または分枝した炭化水素鎖を表し、飽和した炭化水素鎖は硫黄原子のようなヘテロ原子によって中断されていることもよく、

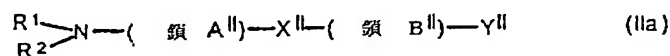
X<sup>II</sup>は酸素原子、硫黄原子、-NH-、-NHCO-、-N(アルキル)CO-、-NHCONH-、-NH-CS-NH-、-NHCS-、-O-CO-、-CO-O-、-OCONH-、-OCON(アルキル)-、-OCON(アルケン)、-OCONH-CO-、-CONH-、-CON(アルキル)-、-SO-、-CO-、-CHOH-、-N(飽和または不飽和アルキル)、-S-C(=NY媒)-NH-Y媒- (Y<sup>II</sup>は上記の定義のもので、互いに同一でも異なってもよい) または-NR<sub>11</sub>-C(=NR<sup>II</sup>)-NR<sup>II</sup>- (R<sub>11</sub>およびR<sup>II</sup>は水素原子または低級アルキル基を表し、R<sup>II</sup>は水素原子または強い電気陰性基、例えばシアノまたはCOY<sub>11</sub>基 (Y<sub>11</sub>はアルコキシ基) を表し、

鎖B<sup>II</sup>はアリール、アリールアルキル、アリールアルカノイル基、直鎖のアルキレン鎖-(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sub>11</sub></sub>- (n<sub>11</sub>は1～5の整数を表す)、2～8つの炭素原子を含む分岐したアルキレン鎖 (アルキレン鎖は必要に応じて1または複数の酸素または硫黄原子によって中断されていることもよい)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sub>11</sub></sub>-O-または-(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sub>11</sub></sub>-S-(n<sub>11</sub>は1または2の整数)を表し、

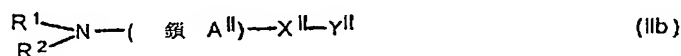
Y<sup>II</sup>は1～8の炭素原子含む直鎖または分岐したアルキル基、3～6の炭素原子を含むシクロアルキル、ビスシクロアルキル基、シクロアルケニル基、必要に応じて置換されていることもよいフェニル基のようなアリール基、窒素および硫黄原子の中から選択される1つまたは2つのヘテロ原子を含む5員環または6員環の複素環基 (この複素環基は必要に応じて置換されていることもよい)、または、ベンゼン環と上記定義のヘテロ環とが縮合して生じる二環式の基を表す)

【請求項30】 化合物が以下の一般式 (IIa) または (IIb) を有する請求項1～15のいずれか一項に記載の使用:

【化10】



【化11】



( 12 )

特表2002-521463

(ここで、

R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>は請求項1の一般式(A)で定義のものであり、

A<sup>11</sup>鎖は分岐したまたは分岐していない不飽和アルキル基-(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sub>11</sub></sub>- (n<sub>11</sub>は1～8の整数、好ましくは1～4の整数)、1～8つの炭素原子、好ましくは1～4の炭素原子を有する分岐したまたは分岐していないアルケン基、または1～4の炭素原子を有する分岐したまたは分岐していないアルキン基を表し、

X<sup>11</sup>は-OCONH-、-OCON(アルキル)-、-OCON(アルケン)-、-OCO-、-OCSNH-、-CH<sub>2</sub>-、-O-、-OCH<sub>2</sub>CO-、-S-、-CO-、-CS-、アミン、飽和または不飽和アルキルを表し、

鎖B<sup>11</sup>は1～8、好ましくは1～5の炭素原子を有する分岐したまたは分岐していない不飽和低級アルキル、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sub>11</sub></sub>(ヘテロ原子)(ヘテロ原子は好ましくは酸素または硫黄原子で、n<sub>11</sub>は1～5、好ましくは1～4の整数)を表し、

Y<sup>11</sup>は未置換またはハロゲン原子、OCF<sub>3</sub>、CHO、CF<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>N(アルキル)<sub>2</sub>、例えばSO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、S(アルキル)、S(アリール)、SCH<sub>2</sub>(フェニル)の中から選択される一つ以上の互いに同一かまたは異なる置換基でモノ置換または多置換されたフェニル基、分岐したまたは分岐していないアルケン、必要に応じてトリアルキルシリル基で置換されていてもよい分岐したまたは分岐していないアルキン、-O(アルキル)、-O(アリール)、-CH<sub>2</sub>CN、ケトン、アルデヒド、スルホン、アセタール、アルコール、低級アルキル、-CH=CH-CHO、-C(アルキル)=N-OH、-C(アルキル)=NO(アルキル)、その他のケト誘導体、-CH=NOH、-CH=NO(アルキル)、その他のアルデヒド誘導体、-C(アルキル)=NH-NH-CONH<sub>2</sub>、O-フェニルまたは-OCH<sub>2</sub>(フェニル)基、-C(シクロアルキル)=NOH、-C(シクロアルキル)=N-O(アルキル)、必要に応じて置換されていてもよいヘテロ環、硫黄ヘテロ原子を有するヘテロ環、シクロアルキル、二環式基、好ましくはノルボルニル基、窒素ヘテロ原子を有するヘテロ環または炭素環式化合物またはケト基を有しているヘテロ環と結合したフェニル環、1～8つの炭素原子を有する分岐したまたは分岐していない低級アルキル、1～8つの炭素原子、好ましくは1～5つの炭素原子を有する分岐したまたは分岐していないアルキン、未置換であるか、モノ置換または多置換されたフェニル基でモノまたは多置換された直鎖または分岐したアルキル、アルキル基が



( 13 )

特表2002-521463

分岐しているかまたは分岐していないか環式であるフェニルアルキルケトン、置換されまたは未置換のベンゾフェノン、置換されまたは未置換の分岐したまたは分岐していない環状フェニルアルコール、分岐したまたは分岐していないアルケン、ピペリジル基、フェニルシクロアルキル基、多環式基、特にフルオレニル基、ナフチル基、ポリヒドロナフチル基またはインダニル基、フェノール基、ケトンまたはケト誘導体、ジフェニル基、フェノキシフェニル基、またはベンジルオキシフェニル基を表す)

【請求項 3 1】 X<sup>II</sup>が-O-、-NH-、-CH<sub>2</sub>-、-OCONH-、-NHCO-、-NHCONH-から選択され、好ましくは酸素原子を表す請求項29または30に記載の使用。

【請求項 3 2】 Y<sup>II</sup>が、直鎖または分岐したアルキル基、シクロアルキル基、特にシクロペンチルまたはシクロヘキシル基、未置換または好ましくは置換基がハロゲン原子、特に塩素であるモノ置換されたフェニル基、複素環基、特にピリジルN-オキサイドまたはピラジニル基、ベンゾチアゾリル基のような二環式基の中から選択され、Y<sup>II</sup>が好ましくは未置換または上記定義のモノ置換されたフェニル基である請求項29～31のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 3 3】 Y<sup>II</sup>がケト置換基で少なくともモノ置換されたフェニル基、特に、1～8つの炭素原子を有する必要に応じて水酸基を有する直鎖または分岐鎖を有する脂肪族ケトン、シクロアルキルケトン、アリールアルキルケトンまたはアリールアルケニルケトン（アリールは必要に応じて置換されていてもよい）、ヘテロアリールケトン、好ましくはシクロアルキルケトン、オキシム-置換基またはハロゲン原子を表す請求項29～31のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 3 4】 Y<sup>II</sup>が少なくとも-CHO、ケトン、アルデヒド、-CH=CH-CHO、-C(アルキル)=N-OH、-C(アルキル)=N-O(アルキル)、その他のケト誘導体、-CH=N-OH、-CH=N-O(アルキル)、その他のアルデヒド誘導体、-C(シクロアルキル)=NOH、-C(シクロアルキル)=N-O(アルキル)でモノ置換されたフェニル基である請求項29～31のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 3 5】 鎖A<sup>II</sup>が鎖-(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sub>II</sub></sub>-であり、特に-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-であり、nが1～6、好ましくは1～4である請求項29～34のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 3 6】 鎖B<sup>II</sup>が-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-または-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-である請求項29～35のい

( 14 )

特表2002-521463

れか一項に記載の使用。

【請求項 3 7】 Xが酸素原子をであり、式 (11a) の化合物のAが $-(CH_2)_3-$ を表し、鎖Bも $-(CH_2)_3-$ を表す請求項29～35のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 3 8】 化合物が下記の化合物の一つである請求項29～37のいずれか一項に記載の使用：

- 3,3-ジメチルブチル3-ピペリジノプロピルエーテル
- 3-フェニルプロピル3-ピペリジノプロピルエーテル
- 3-(4-クロロフェニル)プロピル3-ピペリジノプロピルエーテル
- 2-ベンゾチアゾリル3-ピペリジノプロピルエーテル
- 3-フェニルプロピル3-(4-メチルピペリジノ)プロピルエーテル
- 3-フェニルプロピル3-(3,5-cis-ジメチルピペリジノ)プロピルエーテル
- 3-フェニルプロピル3-(3,5-トランス-ジメチルピペリジノ)プロピルエーテル
- 3-フェニルプロピル3-(3-メチルピペリジノ)プロピルエーテル
- 3-フェニルプロピル3-ピロリジノプロピルエーテル
- 3-(4-クロロフェニル)プロピル3-(4-メチルピペリジノ)プロピルエーテル
- 3-(4-クロロフェニル)プロピル3-(3,5-シス-ジメチルピペリジノ)プロピルエーテル
- 3-(4-クロロフェニル)プロピル3-(3,5-トランス-ジメチルピペリジノ)プロピルエーテル
- 3-フェニルプロピル3-(N,N-ジエチルアミノ)プロピルエーテル
- N-フェニル-3-ピペリジノプロピルカルバメート
- N-ペンチル-3-ピペリジノプロピルカルバメート
- (S)-(+)-N-[2-(3,3-ジメチル)ブチル]-3-ピペリジノプロピルカルバメート
- 3-シクロベンチル-N-(3-(1-ピロリジニル)プロピル)プロパンアミド
- N-シクロヘキシル-N'-(1-ピロリジニル-3-プロピル)尿素
- 2-((2-ピペリジノエチル)アミノ)ベンゾチアゾール
- 5-ピペリジノペンチルアミン
- 2-ニトロ-5-(6-ピペリジノヘキシル)ピリジン
- 3-ニトロ-2-(6-ピペリジノヘキシルアミン)ピリジン

( 15 )

特表2002-521463

2-(6-ピペリジノヘキシルアミノ)ピリミジン

N-(6-フェニルヘキシル)ピペリジン

N-フェニル-N'-(ジエチルアミノ-3-プロピル)尿素

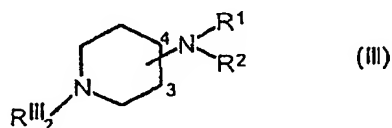
N-ベンジル-N'-(3-ピペリジノプロピル)グアニジン

N-(3-(N,N-ジエチルアミノ)プロピル)N'-フェニル尿素

N-シクロヘキシルメチル-N'-(3-ピペリジノプロピル)グアニジン

【請求項 39】 化合物が下記の式 (III) の化合物である請求項 1～15のいずれか一項に記載の使用：

【化 12】

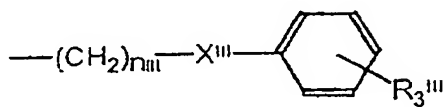


【ここで、

NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>はピペリジル部分の3-位置または4-位置のいずれかにあり、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>は請求項1の式(A)で定義のものであり、

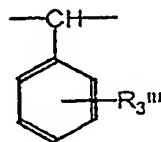
R<sub>2</sub><sup>III</sup>は1～6つの炭素原子を有する直鎖または分岐したアルキル基、ピペロニル基、3-(1-ベンズイミダゾロニル)プロピル基または下記に式：

【化 13】



【ここで、n<sub>III</sub>は0、1、2または3であり、X<sup>III</sup>は単結合か、-O-、-S-、-NH-、CO-、-CH=CH-または下記を表す：

【化 14】



( 16 )

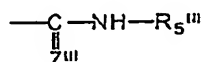
特表2002-521463

(ここで、

$R_3^{III}$ は H、 $CH_3$ 、ハロゲン、CN、 $CF_3$ またはアシル基- $COR_4^{III}$ を表し、

$R_4^{III}$ は1～6の炭素原子を有する直鎖または分岐したアルキル基、3～6の炭素原子を有するシクロアルキル基または $CH_3$ または $CF_3$ 置換基を有することができるフェニル基であるか、下記の式：

【化15】

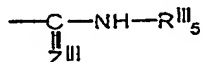


(ここで、 $Z^{III}$ はOまたはS原子を表すか、二価の基NH、N- $CH_3$ またはNCNを表し、 $R_5^{III}$ は1～8つの炭素原子を有する直鎖または分岐したアルキル基、フェニル置換基を有していてもよい3～6つの炭素原子を有するシクロアルキル基、(C3-C6シクロアルキル)(直鎖または分岐した、C1-C3アルキル)基、 $CH_3$ 、ハロゲンまたは $CF_3$ 置換基を有することができるフェニル基、フェニル(直鎖または分岐したC1-C<sub>3</sub>アルキル)基またはナフチル、アダマンチルまたはp-トルエンスルホン基を表す) ]

を表す]

【請求項40】  $R^{III}$ が下記の基を表す請求項39に記載の使用：

【化16】



(ここで、 $Z^{III}$ および $R_5^{III}$ は請求項39で定義のものを表し、特に $Z^{III}$ はO、SまたはNHである)

【請求項41】  $R_5^{III}$ が(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル基である請求項40に記載の使用。

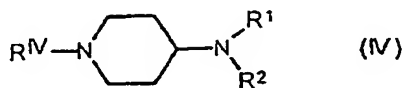
【請求項42】 N'-シクロヘキシルチオカルバモイル-N-1,4-ピペリジンである請求項39～41のいずれか一項に記載の使用。

【請求項43】 化合物が下記の式(IV)を有する請求項1～15のいずれか一項に記載の使用：

【化17】

( 17 )

特表2002-521463



(ここで、

$\text{R}^1$ と $\text{R}^2$ は請求項1の一般式(A)で定義のものを表し、

$\text{R}^{\text{IV}}$ は水素原子または $\text{COR}_3^{\text{IV}}$ 基を表し、 $\text{R}_3^{\text{IV}}$ 基は下記 (a) ~ (f) のいずれかを表す：

(a) 1~11の炭素原子、特に1~9の炭素原子を有する直鎖または分岐した脂肪族基、

(b) シクラン環構造、例えばシクロプロパン、フェニルシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、ノルボルナン、アダマンタン、ノルアダマンタン、クロロオキシノルボルナン、クロルエチレンジオキシノルボルナン、ブromoエチレンジオキシノルボルナン、ヒドロキシカルボキシ-1,2,2-トリメチルシクロペンタンカルボン酸無水物、

(c) 未置換またはパラ位が3~5つの炭素原子を有する直鎖または分岐した脂肪族基およびハロゲンで置換されたベンゼン環、

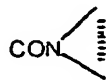
(d)  $(\text{CH}_2)_{m_{\text{IV}}}\text{R}_4^{\text{IV}}$ 基

[ここで、 $m_{\text{IV}}$ は1~10の数、 $\text{R}_4^{\text{IV}}$ はシクラン環構造、例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、ノルボルナン、ノルアダマンタン、アダマンタン、6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプテン、未置換またはフッ素原子、塩素原子、メチル基またはメトキシ基ではモノ置換されたベンゼン環、環の2位置または3位置でグラフトしたチオフェン環、カルボン酸エステル基 $\text{COOR}_5^{\text{IV}}$ （ここで、 $\text{R}_5^{\text{IV}}$ はシクラン環構造、例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサンまたはノルボルナンである）、 $\text{CONHR}_6^{\text{IV}}$ 構造のカルボン酸アミド基（ここで、 $\text{R}_6^{\text{IV}}$ はシクラン環構造、例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサンまたはノルボルナン）、下記構造：

【化18】

( 18 )

特表2002-521463



のカルボン酸アミド基（ここで、

【化19】



基はピロリジン、ピペリジンまたは2,6-ジメチルモルホリンを表す)、エーテル基- $O-R_7^{IV}$ (ここで、 $R_7^{IV}$ は未置換または塩素またはフッ素原子でモノ置換されるか、塩素原子とメチル基でジ置換されたベンゼン環を表す)を表す]

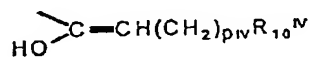
(e)  $-CH=CHR_8^{IV}$ 基

(ここで、 $R_8^{IV}$ はシクラン環構造、例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、ノルボルナンまたはノルボルネンを表す)

(f) 第二アミン基- $NH(CH_2)_{n_{IV}}R_9^{IV}$ 、

[ここで、 $n_{IV}$ は1~5の数であり、 $R_9^{IV}$ はシクラン環構造、例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサンまたはノルボルナン、または未置換か弗素、塩素原子またはメトキシ基でモノ置換されるか、メトキシ基でトリ置換されたベンゼン環を表し、 $R^{IV}$ は下記のヒドロキシアルケニル基を表す:]

【化20】



(ここで、 $p_{IV}$ は2~9の数を表し、 $R_{10}^{IV}$ はベンゼン環、フェノキシ基、 $CSNH(C H_3)_{n_{IV}}R_9^{IV}$ 基を表す(ここで、 $n_{IV}$ は1~5の数を表し、 $R_9^{IV}$ は上記の意味を有する))]

【請求項44】  $R^{IV}$ が $COR_3^{IV}$ 基(ここで、 $R_3^{IV}$ 脂肪族基を表す)を表す請求項43に記載の使用。

【請求項45】 化合物がN-ヘプタノニル-1,4'-ビピペリジンまたは1-(5-シクロヘキシルペンタノニル)-1,4-ビピペリジンである請求項43または44に記載

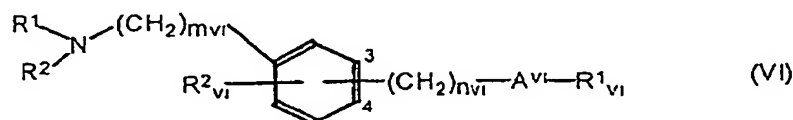
( 19 )

特表2002-521463

の使用。

【請求項 4 6】 化合物が下記の式 (VI) を有する請求項1～15のいずれか一項に記載の使用：

【化 2 1】



(ここで、

$A^{VI}$ は $-O-CO-NR^{I_{VI}}-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-NR^{I_{VI}}-$ 、 $-CO-NR^{I_{VI}}-$ 、 $-NR^{I_{VI}}-$ 、 $-CO-$ 、 $-NR^{I_{VI}}-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-NR^{I_{VI}}-$ 、 $-CO-O-$ と $-C(=NR^{I_{VI}})-NR^{I_{VI}}-$ から選択され、

$R^{I_{VI}}$ 基は同一でも異なってもよく、式VIの分子中に2または3つこの基がある場合には水素、低級アルキル、アリール、シクロアルキル、複素環、複素環アルキル基および $-(CH_2)_{y_{VI}}-G^{VI}$ 基の中から選択され、 $G^{VI}$ は $CO_2R^{3_{VI}}$ 、 $COR^{3_{VI}}$ 、 $CONR^{3_{VI}}R^{4_{VI}}$ 、 $OR^{3_{VI}}$ 、 $SR^{3_{VI}}$ 、 $NR^{3_{VI}}R^{4_{VI}}$ 、ヘテロアリール、フェニル（フェニルは必要に応じてハロゲン、低級アルコキシまたはポリハロ低級アルキルで置換されていてもよい）の中から選択され、 $y_{VI}$ は1～3の整数）、

$R^{2_{VI}}$ は水素、ハロゲン原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、トリフルオロメチル基、式 $OR^{3_{VI}}$ 、 $SOR^{3_{VI}}$ 、 $NR^{3_{VI}}R^{4_{VI}}$ 基の中から選択され、

$R^{3_{VI}}$ および $R^{4_{VI}}$ は水素、低級アルキル、シクロアルキル基の中から独立して選択されるか、 $R^{3_{VI}}$ および $R^{4_{VI}}$ が窒素原子と一緒にあって1～2の低級アルキル基で置換可能な4～6の炭素原子を有する飽和環を形成し、

$-(CH_2)_{n_{VI}}-A^{VI}-R^{I_{VI}}$ 基は3-位置または4-位置にあり、 $R^{2_{VI}}$ 基は任意の位置にあり、

$m_{VI}$ は1～3の整数であり、

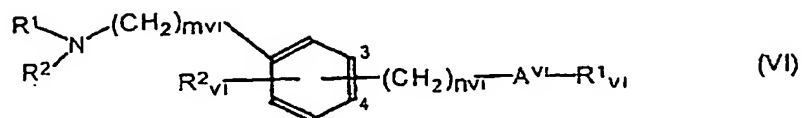
$n_{VI}$ は1～3の整数である）

【請求項 4 7】 化合物が下記の式 (VI) を有する請求項1～15のいずれか一項に記載の使用：

【化 2 2】

( 20 )

特表2002-521463



(ここで、

$R^{1VI}$ はアリール基、好ましくは必要に応じてケト-置換されたフェニル基、特に、必要に応じて水酸基を有する1～8の炭素原子を有する直鎖または分岐した脂肪族ケトン、シクロアルキルケトン、アリールアルキルケトンまたはアリールアルケニルケトン基（アリールは必要に応じて置換されていてもよい）、ヘテロアリールケトン、好ましくはシクロアルキルケトンであり、 $R^{2VI}$ 、 $n_{VI}$ 、 $m_{VI}$ 、 $A^{VI}$ は請求項46で定義のものを表す)

【請求項48】  $n_{VI}$ および $m_{VI}$ が各々1であり、 $A^{VI}$ が酸素原子を表す請求項46または47に記載の使用。

【請求項49】  $R^{1VI}$ がアリールまたは $-(CH_2)_{y_{VI}}-G^{VI}$  ( $G^{VI}$ はフェニル)である請求項46または48に記載の使用。

【請求項50】 化合物が下記の化合物の一つである請求項46～49のいずれか一項に記載の使用：

$\alpha$ -(4-アセチルフェノキシ)- $\alpha'$ -ピペリジノ-p-キシロール

$\alpha$ -(4-アセチルフェノキシ)- $\alpha'$ -(1-ピロリジニル)-p-キシロール

$\alpha$ -(3-フェニルプロポキシ)- $\alpha'$ -ピペリジノ-p-キシロール

$\alpha$ -(4-アセチルフェノキシ)- $\alpha'$ -(4-メチルピペリジノ)-p-キシロール

$\alpha$ -(4-アセチルフェノキシ)- $\alpha'$ -(3,5-cis-ジメチルピペリジノ)-p-キシロール

$\alpha$ -(4-アセチルフェノキシ)- $\alpha$ -(3,5-トランス-ジメチルピペリジノ)-p-キシロール

$\alpha$ -(4-アセチルフェノキシ)- $\alpha'$ -(2-メチルピロリジノ)-p-キシロール

$\alpha$ -(4-シクロプロピルカルボニルフェノキシ)- $\alpha'$ -ピペリジノ-p-キシロール

$\alpha$ -(4-シクロプロピルカルボニルフェノキシ)- $\alpha$ -(4-メチルピペリジノ)-p-キシロール

$\alpha$ -(4-シクロプロピルカルボニルフェノキシ)- $\alpha'$ -ピロリジノ-p-キシロール



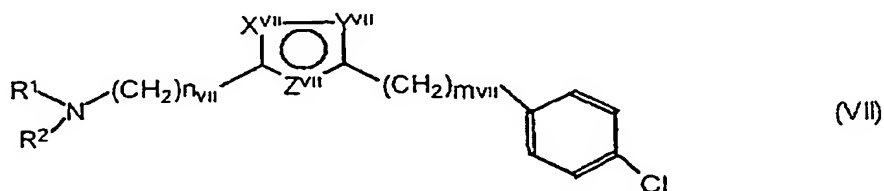
( 21 )

特表2002-521463

N-(4-クロロベンジル)-2-(4-ピペリジノメチル)フェニル)-エタンアミジン

【請求項51】 下記の式 (VII) を有する請求項1～15のいずれか一項に記載の使用：

【化23】



(ここで、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は請求項1の式(A)で定義したもの、

X<sup>VII</sup>、Y<sup>VII</sup>およびZ<sup>VII</sup>は0、NまたはSを表し、互いに同一でも異なっていて  
もよく、

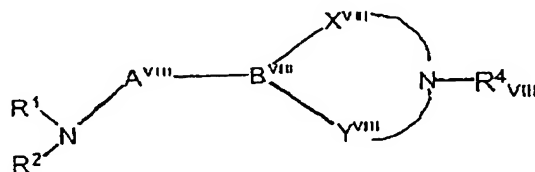
n<sub>VII</sub>は1～3であり、m<sub>VII</sub>は1または2である)

【請求項52】 X<sup>VII</sup>が0で、Y<sup>VII</sup>およびZ<sup>VII</sup>がNである2、4-オキサジアゾ  
イル基である請求項51に記載の使用。

【請求項53】 化合物が3-(4-クロロベンジル)-5-(2-ピペリジノエチル)-1,  
2,4-オキサジアゾールである請求項51または52に記載の使用。

【請求項54】 化合物が下記の式 (VIII) の化合物である請求項1～15のい  
ずれか一項に記載の使用：

【化24】



{ここで、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が請求項1の式(A)で定義のものであり、A<sup>VIII</sup>は下記 (1) ～ (7) の式のいずれかの基であり、

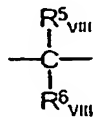
( 22 )

特表2002-521463

(1) 式:  $(\text{CH}_2)_{m_{\text{VIII}}}$  ( $m_{\text{VIII}}$  は0~9)、

(2) 式:

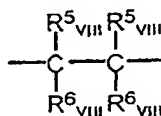
【化25】



(ここで、 $\text{R}^5_{\text{VIII}}$ は水素、(C1-C3)アルキル、アリール(C1-C3)アルキル、必要に応じて置換されていてもよいアリール、ヒドロキシル、(C1-C3)アルコキシ、ハロゲン、アミノ、シアノまたはニトロを表し、 $\text{R}^6_{\text{VIII}}$ は水素、(C1-C3)アルキル、アリール(C1-C3)アルキルまたは必要に応じて置換されていてもよいアリールを表す)

(3) 式:

【化26】



(ここで、 $\text{R}^5_{\text{VIII}}$ と $\text{R}^6_{\text{VIII}}$ は上記定義のもの)

(4) 式:

【化27】

【B<sup>VIII</sup>が下記の式:

【化28】

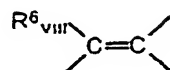


の場合には、A<sup>VIII</sup>とB<sup>VIII</sup>とが一緒になって下記の式を表す:

【化29】

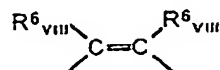
( 23 )

特表2002-521463

(ここで、 $\text{R}^6_{\text{VIII}}$ は上記定義のもの)

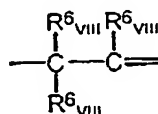
(5) 式:

【化30】

(ここで、 $\text{R}^6_{\text{VIII}}$ は上記定義のもの)

(6) 式:

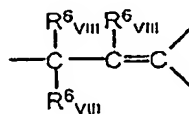
【化31】

【 $\text{B}^{\text{VIII}}$ が下記の式:

【化32】

の場合には、 $\text{A}^{\text{VIII}}$ と $\text{B}^{\text{VIII}}$ とが一緒になって下記の式を表す:

【化33】

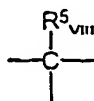
(ここで、 $\text{R}^6_{\text{VIII}}$ は上記定義のもの)(7) 式:  $-(\text{CH}_2)_{x_{\text{VIII}}}-\text{S}-(\text{CH}_2)_{y_{\text{VIII}}}-$ (ここで、 $x_{\text{VIII}} + y_{\text{VIII}} = m_{\text{VIII}} - 1$ ) $\text{B}^{\text{VIII}}$ は下記(1)～(3)のいずれかであり:

(1) 式:

【化34】

( 24 )

特表2002-521463



(ここで、 $R^5_{VIII}$ は上記定義のもの)

(2) 式：

【化35】



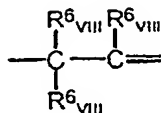
[Aが下記の式：

【化36】



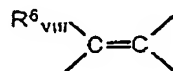
または

【化37】



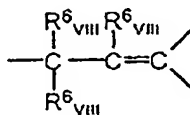
の場合には、AとBが一緒になって下記の式のいずれか一つの基を表す：

【化38】



または

【化39】

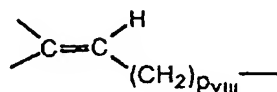


(ここで、 $R^6_{VIII}$ は上記定義のもの) ]

(3) 式：

( 26 )

特表2002-521463



(ここで、 $\text{p}_{\text{VIII}} = 1 \sim 3$ ) ]

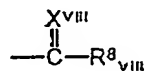
(3) 2つの水素(1つは炭素上、他の1つは窒素上)、または

(4) 一つは炭素原子上の水素で、他は窒素原子上の $\text{R}^7_{\text{VIII}}$ 基(ここで、 $\text{R}^7_{\text{VIII}}$ は水素、(C1-C10)アルキル、アリール(C1-C10)アルキルまたはアリールを表す(アリールは必要に応じて置換されていてもよい))

$\text{Y}^{\text{VIII}}$ は式 $(\text{CH}_2)_{\text{k}_{\text{VIII}}}$ の基であり(ここで、 $\text{k}_{\text{VIII}}$ は0-2)、

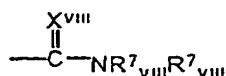
$\text{R}^4_{\text{VIII}}$ は水素、(C1-C10)アルキル、(C1-C3)アルキルスルホンアミド、アリール(C1-C10)アルキル、アリール(アリールは必要に応じて置換されていてもよい)または下記の式の基を表す:

【化46】



または

【化47】



(ここで、

$\text{X}^{\text{VIII}}$ はO、SまたはNHを表し、

$\text{R}^7_{\text{VIII}}$ は上記定義のものであり、

$\text{R}^8_{\text{VIII}}$ は(C1-C10)アルキル、アリール(C1-C10)アルキルまたはアリール(アリールは必要に応じて置換されていてもよい)を表す)、

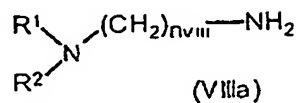
(アリールはフェニル、置換されたフェニル、ナフチル置換されたナフチルピリジルである) }

【請求項55】 化合物が下記の式のいずれかである請求項54に記載の使用:

【化48】

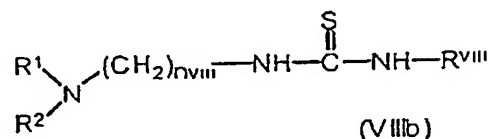
( 27 )

特表2002-521463



または

【化 4 9】

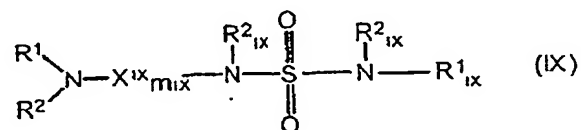


(ここで、 $\text{R}^1$ と $\text{R}^2$ は請求項1と同じ意味を有し、 $n_{\text{VIII}}$ と $\text{R}^{\text{VIII}}$ は請求項54と同じ意味を有する)

【請求項 5 6】 化合物がニトロ-5-(6-ピペリジノヘキシル)ピリジンまたは10-ピペリジノデシルアミンである請求項54または55に記載の使用。

【請求項 5 7】 化合物が下記の式 (IX) を有する化合物である請求項1～15のいずれか一項に記載の使用：

【化 5 0】



[ここで、

$\text{R}^1$ と $\text{R}^2$ は請求項1の式(A)で定義のものを表し、

$\text{R}^1_{\text{IX}}$ は $\text{C}_4 \sim \text{C}_{20}$ ヒドロカルビル基であり(その一つまたは複数の水素原子がハロゲンで置換されていてもよく、4以下の炭素原子[特0～3の炭素原子]が酸素、窒素または硫黄原子で置換されていてもよい。ただし、 $\text{R}^1_{\text{IX}}$ は-0-0-基を含まない)、

$\text{R}^2_{\text{IX}}$ は互いに同一でも異なってもよく、Hまたは $\text{C}_1 \sim \text{C}_{15}$ ヒドロカルビル基であり(その一つまたは複数の水素原子はハロゲンで置換されていてもよく、3以下の炭素原子は酸素、窒素または硫黄原子で置換されていてもよい。ただし

( 28 )

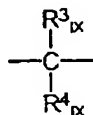
特表2002-521463

、 $R^2_{IX}$ は-O-O-基を含まない）、

$m_{IX}$ は1～15（好ましくは1～10、さらに好ましくは3～10、例えば4～9）で  
あり、

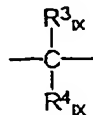
各 $X_{IX}$ 基は互いに独立して下記の基：

【化5 1】



であるか、一つの $X_{IX}$ 基が $-N(R^4_{IX})-$ 、-O-または-S-であり（ただし、 $X_{IX}$ 基は $-NR^2_{IX}$ 基に隣接することはない）且つ残りの $X_{IX}$ 基がそれと独立して下記の基：

【化5 2】



である（ここで、 $R^3_{IX}$ はH、C1～C6アルキル、C2～C6アルケニル、 $-CO_2R^5_{IX}$ 、 $-CON(R^5_{IX})_2$ 、 $-CR^5_{IX}OR^6_{IX}$ または $-OR^5_{IX}$ である（ここで、 $R^5_{IX}$ および $R^6_{IX}$ はHまたはC1～C3アルキルであり、 $R^4_{IX}$ はHまたはC1～C6アルキルである））]

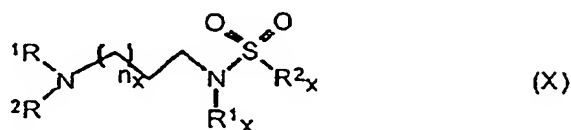
【請求項5 8】 化合物がN-(4プロモベンジル)-N'-(4-ピペリジノブチル)スルファミドである請求項57に記載の使用。

【請求項5 9】 化合物の下記の式 (X) を有する化合物である請求項1～15のいずれか一項に記載の使用：

【化5 3】

( 29 )

特表2002-521463



(ここで、

$R^1$ と $R^2$ は請求項1の式(A)で定義のものを表し、

$R^{1X}$ はHまたはCH<sub>3</sub>であり、

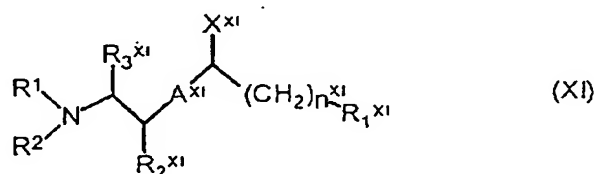
$R^{2X}$ は必要に応じてハロゲン原子、好ましくは塩素、(C1-C4)アルキル、(C1-C4)アルコキシ、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>で置換されていてもよいフェニルまたは必要に応じて上記置換基で置換されたCH<sub>2</sub>-フェニルから選択され、

$n_x$ は0~3である)

【請求項60】 化合物が3-クロル-N-(4-ピペリジノブチル)-N-メチルーベンゼンスルホンアミドであるの請求項59に記載の使用。

【請求項61】 化合物が下記の式(XI)の化合物である請求項1~15のいずれか一項に記載の使用：

【化54】



(ここで、

$R^1$ と $R^2$ は請求項1の式(A)で定義のものを表し、

$A^{X1}$ は-NHCO-、-N(CH<sub>3</sub>)-CO-、-NHCH<sub>2</sub>-、-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-、-CH=CH-、-COCH<sub>2</sub>-、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH(OH)CH<sub>2</sub>-または-C=C-であり、

$X^{X1}$ はH、CH<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(CH<sub>3</sub>)-、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、OH、OCH<sub>3</sub>またはSHであり、

$R_2^{X1}$ は水素、メチルまたはエチル基であり、

$R_3^{X1}$ は水素、メチルまたはエチル基であり、

$n^{X1}$ は0、1、2、3、4、5または6であり、

$R_1^{X1}$ はC3~C8シクロアルキル、フェニルまたは置換フェニル、デカヒドロナ



( 30 )

特表2002-521463

フタレンおよびオクタヒドロインデンから成る群の中から選択され、

$X^{XI}$ がO、Sまたは $SO_2$ の場合には、 $R_1^{XI}$ と $X^{XI}$ とが一緒になって5、6-または6、6-飽和二環構造を形成することもできる)

【請求項62】 化合物が以下の化合物の一つである請求項61に記載の使用：

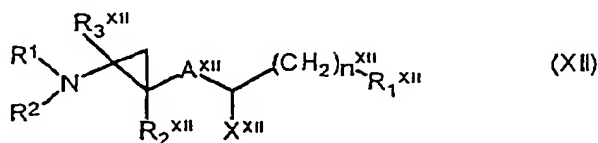
シス-1-(6-シクロヘキシル-3-ヘキセン-1-イル)ピペリジン

トランス-1-(6-シクロヘキシル-3-ヘキセン-1-yl)ピペリジン

1-(6-シクロヘキシル-3-ヘキセン-1-イル)ピペリジン。

【請求項63】 化合物が下記の式(XII)を有する請求項1～15のいずれか一項に記載の使用：

【化55】



(ここで、

$R^1$ と $R^2$ は請求項1の式(A)で定義のものを表し、

$R_2^{XII}$ は水素、メチルまたはエチル基を表し、

$n^{XII}$ は0、1、2、3、4、5または6であり、

$R_1^{XII}$ C3～C8シクロアルキル、一つ以上の基で置換されていてもよいフェニル(置換基は例えばハロゲン、低級アルキル、シクロアルキル、トリフロロメチル、アリール、アルコキシ、 $\alpha$ -アルキルオキシアルキル、アリールオキシ、ニトロ、フォルミル、アルカノイル、アロイル、アリールアルカノイル、アミノ、カルボキシアミド、シアノ、アルキルオキシイミノ、アルキルアルコキシイミノ、アリールオキシイミノ、 $\alpha$ -ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルキニル、スルファミド、スルファモイル、スルホンアミド、カルボアミド、カーボシクロアルキル、アルキルカルボニルアルキルオニル、カルボニルアルコキシ、アリールアルキル、オキシム基原子等を表すか、それが結合しているフェニル環と一緒にあって5-または6-員環の飽和または不飽和環またベンゼン環を作ることでもできる)、アルキル、複素環基、デカヒドロナフタレン、オクタヒドロインデンから

( 31 )

特表2002-521463

選択される、

ただし、

$X^{XII}$ がHである場合には、 $A^{XII}$ は $-CH_2CH_2-$ 、 $-COCH_2-$ 、 $-CONH-$ 、 $-CON(CH_3)-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C=C-$ 、 $-CH_2-NH-$ 、 $-CH_2-N(CH_3)-$ 、 $-CH(OH)CH_2-$ 、 $-NH-CH_2-$ 、 $-N(CH_3)-CH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2S-$ または $-NHC(=O)-$ を表し、

$X^{XII}$ が $NH_2$ 、 $NH(CH_3)$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $OH$ 、 $OCH_3$ 、 $CH_3$ 、 $SH$ または $SCH_3$ である場合には、 $A^{XII}$ は $-NHC(=O)-$ 、 $-N(CH_3)-C(=O)-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-N(CH_3)-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-COCH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(OH)CH_2-$ または $-C=C-$ であり、

$R^{XII}$ および $X^{XII}$ が一緒になって飽和した5,6または6,6—二環構造を示す場合には、 $X^{XII}$ は $NH$ 、 $O$ または $S$ でもよい。

【請求項 6 4】  $A^{XII}$ が $-CH=CH-$ または $-C=C-$ である請求項63に記載の使用。

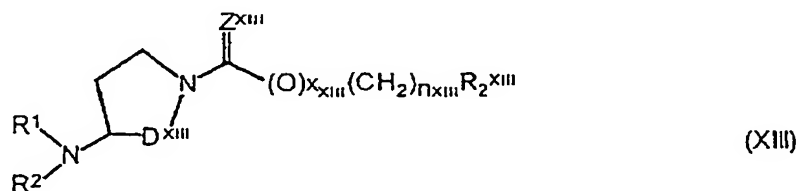
【請求項 6 5】  $R_2^{XII}$ および $R_3^{XII}$ が水素原子である請求項63または64に記載の使用。

【請求項 6 6】  $n_{XII}$ がアルキル基をである請求項63～65のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 6 7】 化合物が1-(2-(5,5-ジメチル-1-ヘキシン-1-イル)シクロプロピル)ピペリジンである請求項63～66いずれか一項に記載の使用。

【請求項 6 8】 化合物が下記の式 (XIII) を有する請求項1～15のいずれか一項に記載の使用：

【化 5 6】



(ここで、

$R^1$ と $R^2$ は請求項1の式(A)で定義のものを表し、

$D^{XIII}$ は $CH_2$ または $CH_2-CH_2$ をであり、

$Z^{XIII}$ は硫黄 (S) または酸素 (O)、好ましくはOを表し、

( 32 )

特表2002-521463

$X_{xiii}$ は0または1であり、

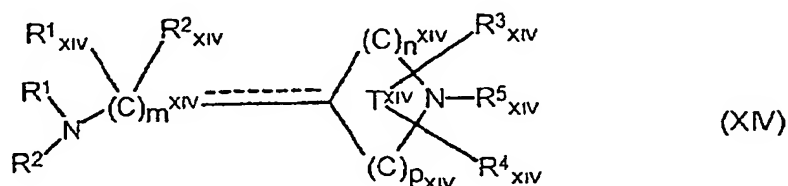
$n_{xiii}$ は0～6の整数であり、

$R_2^{xiii}$ は約20までの炭素原子を有する置換された未置換の直鎖または分岐したアルキル基、単環式または二環式部分を含む約20までの炭素原子を有する置換されたまたは未置換の炭素環式基、約20までの炭素原子を有する置換されえまたは未置換のアリール基、これらの基を組み合わせたものまたは塩を表す)

【請求項 6 9】 N-ヘプチニル-1, 4'-ピペリジンまたは1-(5-シクロヘキシルペンタノニル)-1, 4'-ピペリジンである請求項68に記載の使用。

【請求項 7 0】 化合物が下記の式 (XIV) を有する請求項1～15のいずれか一項に記載の使用：

【化 5 7】



(ここで、

$R^1$ と $R^2$ は請求項1の式(A)で定義のものを表し、

(A)  $m_{xiv}$ は1または2の整数であり、

(B)  $n_{xiv}$ および $p_{xiv}$ は互いに独立して0、1、2、3と4の中から選択され、 $n_{xiv}$ と $p_{xiv}$ との合計は4であり、 $T^{xiv}$ は6-員環であり、

(C)  $R^3_{xiv}$ および $R^4_{xiv}$ は互いに独立して $T^{xiv}$ 環の同じまたは異なる炭素原子に結合し、 $T^{xiv}$ 環中には $R^3_{xiv}$ および $R^4_{xiv}$ は一つだけ存在し、 $R^1_{xiv}$ 、 $R^2_{xiv}$ 、 $R^3_{xiv}$ および $R^4_{xiv}$ の各々は下記(1)～(3)から成る群の中から選択し：

(1) H、

(2) C1～C6アルキル、

(3)  $-(CH_2)_{q_{xiv}}-R^6_{xiv}$

【ここで、 $q_{xiv}$ は1～7の整数であり、 $R^6_{xiv}$ はフェニル、置換されたフェニル、 $-OR^7_{xiv}$ 、 $-C(=O)OR^7_{xiv}$ 、 $-C(=O)R^7_{xiv}$ 、 $-OC(=O)R^7_{xiv}$ 、 $-C(=O)NR^7_{xiv}R^8_{xiv}$

( 33 )

特表2002-521463

、CN、 $-SR^{7}_{XIV}$  から選択され（ここで、 $R^{7}_{XIV}$ および $R^{8}_{XIV}$ は以下で定義のものであり、置換されたフェニルの置換基は互いに独立して-OH、-O-(C1～C6)アルキル、ハロゲン、C1～C6アルキル、 $-CF_3$ 、-CN、 $-NO_2$ から成る群の中から選択され、置換されたフェニルは1～3の置換基を含む）]

(D)  $R^{5}_{XIV}$  は下記(1)～(9)から成る群の中から選択し：

- (1) H、
  - (2) C1～C20アルキル、
  - (3) C3～C6シクロアルキル、
  - (4)  $-C(O)OR^{7}_{XIV}$ 、（ここで、 $R^{7}_{XIV}$ はHでないことを除いて上記 $R^{7}_{XIV}$ と同じものを意味する）、
  - (5)  $-C(O)R^{7}_{XIV}$ 、
  - (6)  $-C(O)NR^{7}_{XIV}R^{8}_{XIV}$ 、
  - (7) アリル、
  - (8) プロパラギル、
  - (9)  $-(CH_2)_q-R^{6}_{XIV}$ （ここで、 $q_{XIV}$ および $R^{6}_{XIV}$ は上記定義のものであり、 $q_{XIV}$ は1であり、 $R^{6}_{XIV}$ はOHまたはSHではない）、
- (E)  $R^{7}_{XIV}$ および $R^{8}_{XIV}$ は各々互いに独立してH、C1～C6アルキル、C3～C6シクロアルキルの中から選択される)

(F) 点線 (-----) は、 $m_{XIV}$ が1である場合、 $n_{XIV}$ が0でない場合場合、 $p$ が0でない場合（すなわち、環の窒素が二重結合を有している炭素原子へ直接結合していない場合）には必要に応じて存在する二重結合で、この二重結合が存在するときには $R^2_{XIV}$ は存在しない、

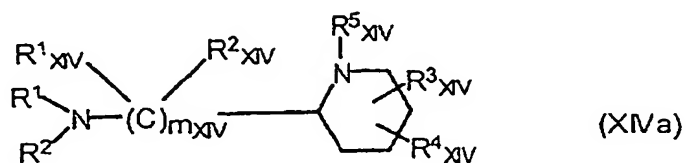
(G)  $m_{XIV}$ が2の場合には各 $R^1_{XIV}$ は各 $m_{XIV}$ に対して同一か異なった置換基で、各 $R^2_{XIV}$ は各 $m_{XIV}$ に対して同一か異なった置換基で、 $R^1_{XIV}$ および各 $R^2_{XIV}$ の少なくとも二つはHである。

【請求項71】 化合物が下記の式(XIVa)、(XIVb)または(XIVc)を有する  
請求項70に記載の使用：

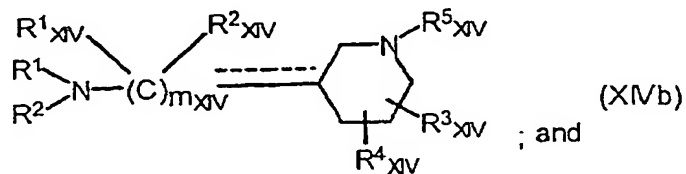
【化58】

( 34 )

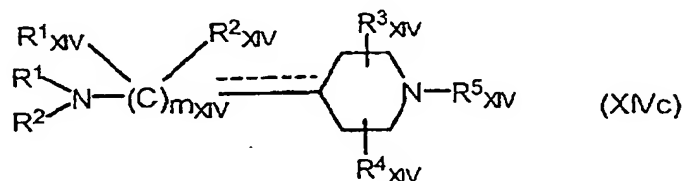
特表2002-521463



【化59】



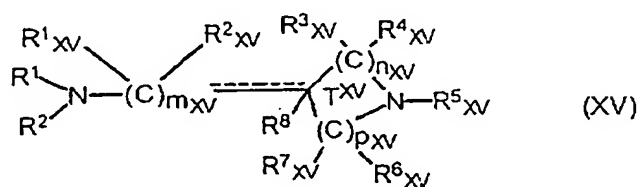
【化60】



(ここで、 $R^5_{xv}$ は好ましくはHまたは $CH_3$ であり、 $R^3_{xv}$ および $R^4_{xv}$ は好ましくはHである)

【請求項72】 化合物が以下の式 (XV) を有する請求項1～15のいずれか一項に記載の使用：

【化61】



(ここで、

$R^1$ と $R^2$ は請求項1の式(A)で定義のものを表し、

(A)  $m_{xv}$ は0、1、2から選択される整数であり、

(B)  $n_{xv}$ と $p_{xv}$ は0、1、2と3から選択される互いに独立した整数であり、 $n_{xv}$ と $p_{xv}$ の合計は2または3であり、 $n_{xv}$ と $p_{xv}$ の合計が2の場合には $T_{xv}$ は4-員環で

( 35 )

特表2002-521463

あり、 $n_{xv}$ と $p_{xv}$ の合計が3の場合には $T_{xv}$ は5-員環であり、

(C)  $R^1_{xv}$ 、 $R^2_{xv}$ 、 $R^3_{xv}$ 、 $R^4_{xv}$ 、 $R^5_{xv}$ 、 $R^6_{xv}$ 、 $R^7_{xv}$ 、 $R^8_{xv}$ の各々は下記

の(1)～(4)の中から互いに独立して選択され：

- (1) H、
- (2) C1～C6アルキル、
- (3) C3～C6シクロアルキル、
- (4)  $-(CH_2)_{qxv}-R^9_{xv}$

(ここで、 $q_{xv}$ は1～7であり、 $R^9_{xv}$ はフェニル、置換されたフェニル、 $-OR^{10}_x$ 、 $-C(0)OR^{10}_{xv}$ 、 $-C(0)R^{10}_{xv}$ 、 $-OC(0)R^{10}_{xv}$ 、 $-C(0)NR^{10}_{xv}R^{11}_{xv}$ 、 $-CN$ および $-SR^{10}_{xv}$ から成る群の中から選択され、 $R^{10}_{xv}$ および $R^{11}_{xv}$ は下記で定義のものであり、置換されたフェニルの置換基は $-OH$ 、 $-O-(C1～C6アルキル)$ 、ハロゲン、C1～C6アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ および $-NO_2$ から成る群から互いに独立して選択され、置換されたフェニルは1～3の置換基を含み、 $-(CH_2)_{qxv}R^9_{xv}$ の例はベンジル、置換されたベンジル等であり、置換されたベンジルの置換基は置換されたフェニルで定義のものであり、

(D)  $R^5_{xv}$ は下記(1)～(9)の中から選択され：

- (1) H、
- (2) C1～C20アルキル、
- (3) C3～C6シクロアルキル、
- (4)  $-C(0)OR^{10}_{xv}$ 、

(ここで、 $R^{10}_{xv}$ はHでないことを除いては下記定義の $R^{10}_{xv}$ と同じものである)

- (5)  $-C(0)R^{10}_{xv}$ 、
- (6)  $-C(0)NR^{10}_{xv}R^{11}_{xv}$ 、
- (7) アリル、
- (8) プロパギル、
- (9)  $-(CH_2)_{qxv}-R^9_{xv}$ 、

(ここで、 $q_{xv}$ と $R^9_{xv}$ は上記定義のものを表し、ただし、 $q_{xv}$ が1のときは $R^9_{xv}$ は $-OH$ または $-SH$ ではない)。

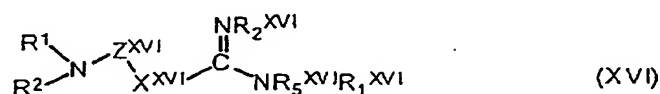
( 36 )

特表2002-521463

- (E)  $R^{10}_{xv}$ および $R^{11}_{xv}$ の各々は互いに独立してH、C～C6アルキル、C3～C6シクロアルキルから選択され、置換基-C(0)NR<sup>10</sup><sub>xv</sub>R<sup>11</sup><sub>xv</sub>の場合には、 $R^{10}_{xv}$ と $R^{11}_{xv}$ がそれらが結合した窒素と一緒にあって5, 6, 7員環を形成することができ、
- (F) 点線(---)は、 $m_{xv}$ が1のとき、 $l_{xv}$ が5員環のとき、 $n_{xv}$ が0でないときおよび $p_{xv}$ が0でないとき(すなわち、環の窒素が二重結合を有する炭素原子に直接結合されていないとき)に必要な応じて存在する二重結合を表し、この二重結合が存在するときには $R^{10}_{xv}$ および $R^{11}_{xv}$ は存在しない、
- (G)  $m_{xv}$ が2の時は、各 $m_{xv}$ に対して各 $R^1_{xv}$ は同一か異った置換基であり、各 $R^2_{xv}$ は同一か異った置換基であり、
- (H)  $n_{xv}$ が2または3のときは、各 $n_{xv}$ に対して各 $R^3_{xv}$ は同一か異った置換基であり、各 $R^4_{xv}$ は同一か異った置換基であり、
- (I)  $p_{xv}$ が2または3であるときには、各 $p_{xv}$ に対して各 $R^6_{xv}$ は同一か異った置換基であり、各 $R^7_{xv}$ は同一か異った置換基である)

【請求項73】 化合物が下記の式を有する請求項1～15のいずれか一項に記載の使用：

【化62】

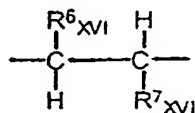


【ここで、

$R^1$ と $R^2$ は請求項1の式(A)で定義のものを表し、

$Z^{XVI}$ は $(CH_2)_{m_{XVI}}$  ( $m_{XVI} = 1-5$ )であるか、下記の式を表す：

【化63】



【ここで、

$R^6_{XVI}$ は(C1-C3)アルキル、

( 37 )

特表2002-521463

$R^1_{XVI}$ は(C1-C3)アルキル

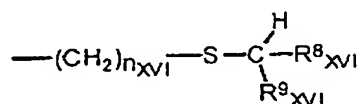
を表し、

$Z^{XVI}$ は誘導体の活性に負の影響を与えない置換基から選択される他の置換基で必要に応じて置換されていてもよく、

$X^{XVI}$ はS、NHまたは $CH_2$ を表し、

$R^1_{XVI}$ は水素、(C1-C3)アルキル、アリール(C1-C10)アルキル(ここで、アリールは必要に応じて置換されていてもよい)、アリール、(C5-C7)シクロアルキル(C1-C10)アルキルまたは下記の式の基を表し：

【化64】

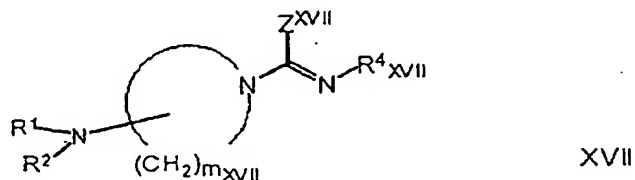


(ここで

$n_{XVI} = 1-4$ 、 $R^8_{XVI}$ はアリール、アリール(C1-C10)アルキル、(C5-C7)シクロアルキル、(C5-C7)シクロアルキル(C1-C10)アルキルを表し、 $R^9_{XVI}$ は水素、(C1-C10)アルキルまたはアリールを表し、 $R^2_{XVI}$ および $R^5_{XVI}$ は水素、(C1-C3)アルキル、アリールまたはアリールアルキルを表す(ここで、アリールは必要に応じて置換されていてもよく、アリールはフェニル、置換されたフェニル、ナフチル、置換されたナフチル、ピリジルまたは置換されたピリジルである) ]

【請求項74】 化合物が下記の式(XVII)を有する請求項1~15のいずれか一項に記載の使用：

【化65】



(ここで、



( 38 )

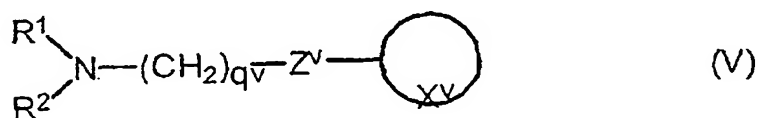
特表2002-521463

$m_{XVII}$ は6～4～の整数を表し、

$R^4_{XVII}$ は水素原子、直鎖または分岐したアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、置換されたまたは未置換のアリール基、置換されたまたは未置換のアラルキル基を表し、 $Z^{XVII}$ は $R^5_{XVII}$ または $A^{XVII}-R^6_{XVII}$ を表し、ここで、 $A^{XVII}$ はSまたはOを表し、 $R^5_{XVII}$ は水素原子、低級アルキル基、置換されたまたは未置換のアリール基または置換されたまたは未置換のアラルキル基を表し、 $R^6_{XVII}$ は低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基または置換されたまたは未置換のアラルキル基を表す)

【請求項75】 化合物が下記の式(V)を有する請求項1～15のいずれか一項に記載の使用：

【化66】



(ここで、

$R^1$ と $R^2$ は請求項1の式(A)で定義のものを表し、

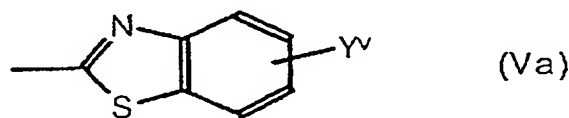
$q^v$ は2～5であり、

$Z^v$ はNH、OまたはSを表し、

$X^v$ は一つまたは複数の窒素、酸素または硫黄のようなヘテロ原子を有するヘテロ環を表し、未置換でも、アリール、低級アルキル、ハロゲンのような一つまたは複数の基で置換されていてもよく、必要に応じて凝縮されていてもよい)

【請求項76】  $X^v$ が下記のヘテロ環を意味する請求項75に記載の使用：

【化67】



【化68】

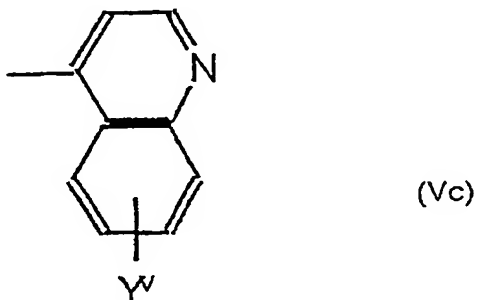
( 39 )

特表2002-521463



または

【化 6 9】



(ここで、Yvは水素原子、ハロゲンまたは低級アルキルを表す)

【請求項 7 7】 化合物が下記の化合物の一つである請求項75または76に記載

の使用：

- 2-((2-ピペリジノエチル)アミノ)ベンゾチアゾール
- 2-(6-ピペリジノヘキシルアミン)ベンゾチアゾール
- 4-(6-ピペリジノヘキシルアミノ)キノリン
- 2-メチル4-(3-ピペリジノプロピルアミノ)キノリン
- 2-メチル4-(6-ピペリジノヘキシルアミン)キノリン
- 7-クロル-4-(3-ピペリジノプロピルアミノ)キノリン
- 7-クロル-4-(4-ピペリジノブチルアミノ)キノリン
- 7-クロル-4-(8-ピペリジノオクチルアミノ)キノリン
- 7-クロル-4-(10-ピペリジノデシルアミノ)キノリン
- 7-クロル-4-(12-ピペリジノドデシルアミノ)キノリン
- 7-クロル-4-(4-(3-ピペリジノプロポキシ)フェニルアミノ)キノリン
- 7-クロル-4-(2-(4-(3-ピペリジノプロポキシ)フェニル)エチルアミノ)キノリン

【請求項 7 8】 下記の化合物の一つのヒスタミンH3-受容体リガンドとして作用する医薬品の製剤のための請求項 1 に記載の使用：

( 40 )

特表2002-521463

1-(5-フェノキシベンチル)-ピペリジン  
1-(5-フェノキシベンチル)-ピロリジン  
N-メチル-N-(5-フェノキシベンチル)-エチルアミン  
1-(5-フェノキシベンチル)-モルホリン  
N-(5-フェノキシベンチル)-ヘキサメチレンジアミン  
N-エチルN-(5-フェノキシベンチル)-プロピルアミン  
1-(5-フェノキシベンチル)-2-メチルピペリジン  
1-(5-フェノキシベンチル)-4-プロピルピペリジン  
1-(5-フェノキシベンチル)-4-メチル-ピペリジン  
1-(5-フェノキシベンチル)-3-メチル-ピペリジン  
1-アセチル-4-(5-フェノキシベンチル)-ピペラジン  
1-(5-フェノキシベンチル)-3,5-トランス-ジメチル-ピペリジン  
1-(5-フェノキシベンチル)-3,5-cis-ジメチル-ピペリジン  
1-(5-フェノキシベンチル)-2,6-cis-ジメチル-ピペリジン  
4-カルボエトキシ-1-(5-フェノキシベンチル)-ピペリジン  
3-カルボエトキシ-1-(5-フェノキシベンチル)-ピペリジン  
1-[3-(4-シクロプロピルカルボニルフェノキシ)プロピル]-ピペリジン  
1-[3-(4-アセチルフェノキシ)-2-R-メチルプロピル]ピペリジン  
1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-4-メチルピペリジン  
1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-3-メチルピペリジン  
1-[3-(4-アセチルフェノキシ)-2-S-メチルプロピル]ピペリジン  
1-[3-[4-(3-オキソブチル)フェノキシ]プロピル]ピペリジン  
1-[3-(4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)プロピル]ピペリジン、  
1-[3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル]-3-メチルピペリジン  
1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-2-メチルピペリジン  
1-[3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル]-2-メチルピペリジン  
1-[3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル]-4-メチルピペリジン  
1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-2,6-ジメチルピペリジン  
1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)プロピル]-3-メチルピペリジン

( 41 )

特表2002-521463

1-[3-(4-シクロブチルカルボニルフェノキシ)プロピル]ピペリジン  
1-[3-(4-シクロペンチルカルボニルフェノキシ)プロピル]ピペリジン  
1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-cis-2-メチル-5-エチルピペリジン  
1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-トランス-2-メチル-5-エチルピペリジン  
1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-cis-3, 5-ジメチルピペリジン  
1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)プロピル]-4-メチルピペリジン  
1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)プロピル]-2-メチルピペリジン  
1-[3-[4-(1-ヒドロキシプロピル)フェノキシ]プロピル]-3-メチルピペリジン  
1-[3-[4-(1-ヒドロキシプロピル)フェノキシ]プロピル]-4-メチルピペリジン  
1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)プロピル]-2-メチルピペリジン  
1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)プロピル]-4-メチルピペリジンメトキシム  
1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-トランス-3, 5-ジメチルピペリジン  
1-[3-(4-シクロプロピルカルボニルフェノキシ)プロピル]-トランス-3, 5-ジメチルピペリジン  
1-[3-(4-シクロプロピルカルボニルフェノキシ)プロピル]-シス-3, 5-ジメチルピペリジン  
1-[3-(4-カルボメトキシフェノキシ)プロピル]ピペリジン  
1-[3-(4-プロベニルフェノキシ)プロピル]-2-メチルピペリジン  
1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)プロピル]-2-メチルピペリジン  
1-[3-[4-(1-エトキシプロピル)フェノキシ]プロピル]-2-メチルピペリジン  
1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)プロピル]-4-メチルピペリジン  
1-[3-(4-ブromoフェノキシ)プロピル]ピペリジン  
1-[3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル]ピペリジン  
1-[3-(4-N, N-ジメチルスルホンアミドフェノキシ)プロピル]ピペリジン  
1-[3-(4-イソプロピルフェノキシ)プロピル]ピペリジン  
1-[3-(4-sec-ブチルフェノキシ)プロピル]ピペリジン  
1-[3-(4-プロピルフェノキシ)プロピル]ピペリジン  
1-[3-(4-エチルフェノキシ)プロピル]ピペリジン  
1-(5-フェノキシペンチル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン

( 42 )

特表2002-521463

1-[5-(4-ニトロフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(4-クロロフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(4-メトキシフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(4-メチルフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(4-シアノフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(2-ナフチルオキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(1-ナフチルオキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(3-クロロフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(4-フェニルフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-[2-(5, 6, 7, 8-tert-ヒドロナフチル)-オキシ]-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(3-フェニルフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-(5-フェノキシベンチル)-2, 5-ジヒドロピロール  
1-[5-[1-(5, 6, 7, 8-tert-ヒドロナフチル)-オキシ]-ベンチル]-ピロリジン  
1-(4-フェノキシブチル)-ピロリジン  
1-(6-フェノキシヘキシル)-ピロリジン  
1-(5-フェニルチオベンチル)-ピロリジン  
1-(4-フェニルチオブチル)-ピロリジン  
1-(3-フェノキシプロピル)-ピロリジン  
1-[5-(3-ニトロフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(4-フルオロフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(4-ニトロフェノキシ)-ベンチル]-3-メチル-ピペリジン  
1-[5-(4-アセチルフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(4-アミノフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(3-シアノフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
N-[3-(4-ニトロフェノキシ)-プロピル]-ジエチルアミン  
N-[3-(4-シアノフェノキシ)-プロピル]-ジエチルアミン  
1-[5-(4-ベンゾイルフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-[4-(フェニルアセチル)-フェノキシ]-ベンチル]-ピロリジン  
N-[3-(4-アセチルフェノキシ)-プロピル]-ジエチルアミン

( 43 )

特表2002-521463

1-[5-(4-アセタミドフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(4-フェノキシフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(4-N-ベンズアミドフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(4-(1-ヒドロキシエチル)-フェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(4-シアノフェノキシ)-ベンチル]-ジエチルアミン  
1-[5-(4-シアノフェノキシ)-ベンチル]-ピペリジン  
N-[5-(4-シアノフェノキシ)-ベンチル]-ジメチルアミン  
N-[2-(4-シアノフェノキシ)-エチル]-ジエチルアミン  
N-[3-(4-シアノフェノキシ)-プロピル]-ジメチルアミン  
N-[4-(4-シアノフェノキシ)-ブチル]-ジエチルアミン  
N-[5-(4-シアノフェノキシ)-ベンチル]-ジプロピルアミン  
1-[3-(4-シアノフェノキシ)-プロピル]-ピロリジン  
1-[3-(4-シアノフェノキシ)-プロピル]-ピペリジン  
N-[3-(4-シアノフェノキシ)-プロピル]-ヘキサメチレンジアミン  
N-[6-(4-シアノフェノキシ)-ヘキシル]-ジエチルアミン  
N-[3-(4-シアノフェノキシ)-プロピル]-ジプロピルアミン  
N-3-[4-(1-ヒドロキシエチル)-フェノキシ]-プロピル-ジエチルアミン  
4-(3-ジエチルアミノプロポキシ)-アセトフェノン-オキシム  
1-[3-(4-アセチルフェノキシ)-プロピル]-ピペリジン  
1-[3-(4-アセチルフェノキシ)-プロピル]-3-メチル-ピペリジン  
1-[3-(4-アセチルフェノキシ)-プロピル]-3,5-トランス-ジメチル-ピペリジン  
ン  
1-[3-(4-アセチルフェノキシ)-プロピル]-4-メチル-ピペリジン  
1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)-プロピル]-ピペリジン  
1-[3-(4-アセチルフェノキシ)-プロピル]-3,5-cis-ジメチル-ピペリジン  
1-[3-(4-ホルミルフェノキシ)-プロピル]-ピペリジン  
1-[3-(4-イソブチリルフェノキシ)-プロピル]-ピペリジン  
N-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)-プロピル]-ジエチルアミン  
1-[3-(4-ブチリルフェノキシ)-プロピル]-ピペリジン

( 44 )

特表2002-521463

1-[3-(4-アセチルフェノキシ)-プロピル]-2,3,6-テトラヒドロピリジン  
 $\alpha$ -(4-アセチルフェノキシ)- $\alpha'$ -(4-メチルピペリジノ) p-キシロール  
 $\alpha$ -(4-アセチルフェノキシ)- $\alpha'$ -(3,5-cis-ジメチルピペリジノ) p-キシロール  
 $\alpha$ -(4-アセチルフェノキシ)- $\alpha'$ -(3,5-trans-ジメチルピペリジノ) p-キシロール  
 $\alpha$ -(4-アセチルフェノキシ)- $\alpha'$ -(2-メチルピロリジノ) p-キシロール  
 $\alpha$ -(4-シクロプロピルカルボニルフェノキシ)- $\alpha'$ -ピペリジノ) p-キシロール  
 $\alpha$ -(4-シクロプロピルカルボニルフェノキシ)- $\alpha'$ -(4-メチルピペリジノ) p-キシロール  
 $\alpha$ -(4-シクロプロピルカルボニルフェノキシ)- $\alpha'$ -ピロリジノ) p-キシロール  
3-フェニルプロピル3-(4-メチルピペリジノ)プロピルエーテル  
3-フェニルプロピル3-(3,5-cis-ジメチルピペリジノ)プロピルエーテル  
3-フェニルプロピル3-(3,5-トランス-ジメチルピペリジノ)プロピルエーテル  
3-フェニルプロピル3-(3-メチルピペリジノ)プロピルエーテル  
3-フェニルプロピル3-ピロリジノプロピルエーテル  
3-(4-クロロフェニル)プロピル3-(4-メチルピペリジノ)プロピルエーテル  
3-(4-クロロフェニル)プロピル3-(3,5-cis-ジメチルピペリジノ)プロピルエーテル  
3-(4-クロロフェニル)プロピル3-(3,5-trans-ジメチルピペリジノ)プロピルエーテル  
4-(6-ピペリジノヘキシルアミン)キノリン  
2-メチル4-(3-ピペリジノプロピルアミノ)キノリン  
2-メチル4-(6-ピペリジノヘキシルアミン)キノリン  
7-クロル-4-(3-ピペリジノプロピルアミノ)キノリン  
7-クロル-4-(4-ピペリジノブチルアミノ)キノリン  
7-クロル-4-(8-ピペリジノオクチルアミノ)キノリン  
7-クロル-4-(10-ピペリジノデシルアミノ)キノリン  
7-クロル-4-(12-ピペリジノドデシルアミノ)キノリン  
7-クロル-4-(4-(3-ピペリジノプロポキシ)フェニルアミノ)キノリン

( 45 )

特表2002-521463

7-クロロ-4-(2-(4-(3-ピペリジノプロポキシ)フェニル)エチルアミノ)キノリン

4-(6-ピペリジノヘキサノイル)フェニル3-ピペリジノプロピルエーテル

5-ニトロ-2-(5-ピペリジノペンチルアミノ)ピリジン

3-ニトロ-2-(6-ピペリジノペンチルアミノ)ピリジン

5-アミノ-2-(6-ピペリジノペンチルアミノ)ピリジン

2-(6-ピペリジノヘキシルアミノ)キノリン

N-(4-クロロベンジル)-N-シクロヘキシル-3-ピペリジノプロピルイソチオ尿素

2-(6-ピペリジノヘキシルアミン)ベンゾチアゾール

10-ピペリジノデシルアミン

3-フェニルプロピル3-(N,N-ジエチルアミノ)プロピルエーテル

N-(3-(N,N-ジエチルアミノ)プロピル)N'-フェニル尿素

N-シクロヘキシルメチル-N'-(3-ピペリジノプロピル)グアニジン

N-(4-プロモベンジル)-N'-(4-ピペリジノブチル)スルファミド

3-クロール-N-(4-ピペリジノブチル)-N-メチル-ベンゼンスルホンアミド

N-(4-クロロベンジル)-2-(4-ピペリジノメチル)フェニル)エタンアミジン

1-(5-シクロヘキシルペンタノニル) (1,4-ビピペリジン

シス-1-(6-シクロヘキシル-3-ヘキセン-1-イル)ピペリジン

トランス-1-(6-シクロヘキシル-3-ヘキセン-1-イル)ピペリジン

1-(2-(5,5-ジメチル-1-ヘキシン-1-イル)シクロプロピル)ピペリジン

【請求項79】 活性成分としての治療として効果的な量の請求項1～78のいずれか一項に記載の記載の化合物と薬学的に許容される賦形剤とからなることを特徴とする医薬組成物。

【請求項80】 活性成分としての治療として効果的な量の請求項1～78のいずれか一項に記載の化合物を含むことを特徴とするヒスタミンH3-受容体の拮抗薬および/または作動薬として作用する医薬品。

【請求項81】 中枢神経系の障害、特にアルツハイマー病、気分および注意力の変動、精神病理学上の認識欠乏、肥満症、眩暈、動揺病の治療のための請求項1～78のいずれか一項に記載の化合物からなる医薬品。



( 46 )

特表2002-521463

【請求項 8 2】 覚醒、注意力、記憶を良くし、気分を良くする、特に、アルツハイマー病およびその他の高齢者の認識障害、抑うつ病、無気力の治療に使われる請求項1～78のいずれか一項に記載の化合物からなる医薬品。

【請求項 8 3】 注意力および暗記力を刺激するために使われるノートロピク作用を有する請求項1～78のいずれか一項に記載の化合物からなる医薬品。

【請求項 8 4】 肥満治療、眩暈および動揺病の治療のための請求項1～78のいずれか一項に記載の化合物からなる医薬品。

【請求項 8 5】 CNS障害、特に高齢者のCNS障害の治療のための請求項1～78のいずれか一項に記載の化合物からなる医薬品。

【請求項 8 6】 活性成分としての治療として効果的な量の請求項1～78のいずれか一項に記載の化合物を含む、ヒスタミンH3-受容体作動薬または部分作動薬としての作用を有する請求項1～78のいずれか一項に記載の化合物からなる医薬品。

【請求項 8 7】 鎮静、安定、抗ストレス、鎮痛、坑片頭痛活性を有し、心身症、呼吸、アレルギー、リウマチ、目、泌尿器系、生殖器系、消化管、神経系、気管支および肺系の炎症状態の治療のための請求項1～78のいずれか一項に記載の化合物からなる医薬品。

【請求項 8 8】 喘息、気管支炎、鼻炎、気管炎、心筋機能不全、潰瘍性梗塞形成、胃または十二指腸潰瘍、大腸炎、クローン病、過敏性腸症候群、膀胱炎、子宮筋層炎、糞尿失禁、じんま疹、痒み、関節炎、結膜炎、月経前症候群の治療のための請求項1～78のいずれか一項に記載の化合物からなる医薬品。

( 47 )

特表2002-521463

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

## 【産業上の利用分野】

本発明は、以下で定義する式(A)のアルキルアミンと、その製造方法と、その治療への応用とに関するものである。

【0002】

## 【従来の技術】

ヒスタミンH<sub>3</sub>-受容体の拮抗薬は公知であり、特に、大脳のヒスタミン合成および放出を増加させるということは知られている。このヒスタミンH<sub>3</sub>-受容体拮抗薬によって不眠症改善し、認識過程が良くなり、過食症が減少し、内耳前庭反射が通常に戻る (Schwartz達、Physiol. Rev. (1991) 71: 1-51)。

この医薬がいくつかの中樞神経系障害、例えばアルツハイマー病、気分および注意力の不定、精神病理学上の認識欠乏、肥満症、眩暈、乗物酔いにおいて有用であることは潜在的には知られている。

ヒスタミンH<sub>3</sub>-受容体作動薬がいくつかの神経伝達物質、例えばヒスタミン、モノアミンおよび神経ペプチドの放出を抑制し、それによって脳の鎮静化と睡眠促進効果とを有することは公知である。すなわち、H<sub>3</sub>-受容体作動薬は末しょう組織中で抗炎症、坑侵害受容、胃-腸管で坑分泌、坑平滑筋収縮活性を示す。

【0003】

公知の全てのH<sub>3</sub>受容体拮抗薬または作動薬化合物は、一般に4(5)-位置がモノ置換されたイミダゾール環を有するヒスタミン類縁体である (Ganellin達Ars Pharmaceutica, 1995, 36 3, 455 468 ; Stark達Drug Future, 1996, 21(5), 507-520)

この構造を有する拮抗薬および/または作動薬化合物に関する特許は多数出願されている (特に、EP 197 840、EP 494010、WO 93/14070、WO 96/29315、WO 92/15 567、WO 93/20061、WO 93/20062、WO 95/11894、US 5 486 526、WO 93/12107、WO 93/12108、WO 95/14007、WO 95/06037、WO 97/29092、EP 680 960、WO 96/38141、WO 96/38142、WO 96/40126)。

( 48 )

特表2002-521463

この点に関してはPlazzi 達 *Eur. J. Med. Chem.* 1995, 30, 881、Clitherow 達, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* 6 (7), 833-838 (1996)、Wolin 達 *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* 8, 2157 (1998)も参照。

しかし、このイミダゾール誘導体は血液/脳バリア通過性が低く、チトクロームP-450蛋白および/またはいくらかのハプテンとの交互作用があり、視覚毒性を有するという欠点がある。

#### 【0004】

非イミダゾール化合物のニューロ-活性体も公知である。例えばベタヒスチン (J-M. Arrang 達., *Eur. J. Pharmacol.* 1985, 111: 72-84), phencyclidine (J-M. Arrang 達., *Eur. J. Pharmacol.* 1988, 157: 31-35), ディマプリット (dimaprit) (J-C Schwartz 達., *gens Actions* 1990, 30: 13-23), コロザピン (clozapine) (M. Kathmann 達., *Psychopharmacology* 1994, 116: 464-468), およびセスキテルペン (sesquiterpenes) (M. Takigawa 達., JP 06 345 642 (20 Dec 1994))。これらの化合物H3-受容体拮抗作用を表すが、その作用は極めて低い。

これらの化合物はヒスタミンH3-受容体の発見およびその特徴付け前は神経活性剤、特に神経弛緩 (クロザピン) または精神異常 (フェンシクリジン) の治療薬として知られていた。これらの化合物をH3-受容体としてテストした場合には、上記特許に記載のイミダゾール-含有化合物に比べてはるかに低い活性しか示さない。

#### 【0005】

これまでのイミダゾール環を代える試みは成功しなかった。この環を含まないH3-受容体リガンドは今まで報告されていない。これまでの研究ではイミダゾール4(5)-部分の重要性が示されていた。

#### 【0006】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、上記の欠点を少なくすることができる新規なH3-受容体リガンドを提供することにある。

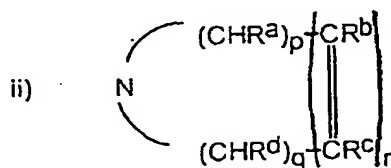
本発明は、ヒスタミンH3受容体リガンドとして有用な、イミダゾール部分を含

特表2002-521463

【化 7 2】

( 50 )

特表2002-521463



【0013】

(ここで、 $p$ と $q$ は互いに独立して0～3までの数を表し、 $r$ は0～4までの数を表し、ただし、 $p$ と $q$ が同時に0になることはなく、 $2 \leq p + q + r \leq 8$ であり、 $R^a \sim d$ は互いに独立して水素原子、低級アルキル、シクロアルキル、カルボアルコキシ基を表す)、

4) モルホリノ基、

5) N-置換されたピペラジノ基:

【0014】

【化73】



【0015】

(ここで、 $R$ は低級アルキル、シクロアルキル、カルボアルコキシ、アリール、アリールアルキル、アルカノイルまたはアロイル基を表す)

【0016】

発明者は、驚くことに、公知の拮抗薬および/または作動薬のイミダゾール誘導体においてイミダゾール環を上記定義のようなジ(アルキル)、(シクロアルキル)アミンまたは非芳香族窒素含有環-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>で置換することによって拮抗薬および/または作動薬化合物が得られるということを見出した。

さらに、先行技術でH3拮抗薬または作動薬であると示唆されたイミダゾール誘導体のW残基を有する上記式(A)の化合物、さらには、実質的なH3拮抗および/または作動活性を有するイミダゾール誘導体に将来属するであろう上記W残基を有するものにも、同じく拮抗作用または作動作用があるであろうと予測される。

発明者はさらに、この種の非イミダゾール類縁体が強力な拮抗活性および/ま

( 51 )

特表2002-521463

たは作動活性を示すことを確認している。

発明者は公知のイミダゾール誘導体に対応する式(A)の新規な非イミダゾールアルキルアミン類縁体を上記先行技術から製造した。

【0017】

本発明はさらに、上記化合物の薬学的に許容される酸の付加塩にも関するものである。この薬学的に許容される塩は無機酸または有機酸の非毒性塩から成る。これらの塩の例は塩酸塩、水素酸塩またはマレイン酸水素塩または蔞酸水素エステルである。本発明は上記化合物の水和物、水加塩および多結晶構造体を含むものである。

化合物が分子の非対称中心の数に応じた複数の異性体の形で存在する場合には、本発明は全ての光学異性体、そのラセミ体、対応するジアステレオ異性体にも関するものである。ジアステレオ異性体および／または光学異性体の分離は公知の方法に従って行うことができる。

本発明はさらに、上記化合物の全ての可能な互変異性型を含む。この互変異性体は単離された形または混合物の形にすることができる。

【0018】

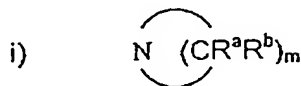
本発明で「低級アルキルまたはシクロアルキル」は1～6つの炭素原子を含む直鎖または分枝したアルキル基または3～6つの炭素原子を含む飽和炭素環式化合物を意味する。低級アルキルの典型例はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル基である。

本発明の好ましい化合物は、R<sup>1</sup>および R<sup>2</sup> が低級アルキル基、特にエチル基を表すものである。

本発明の他の好ましい化合物は、式(A)でR<sup>1</sup>および R<sup>2</sup> が窒素原子と一緒になって飽和した下記窒素含有環を形成する場合である：

【0019】

【化74】



( 52 )

特表2002-521463

【 0 0 2 0 】

(ここで、mは2～8の数、特に4,5または6を表す)、

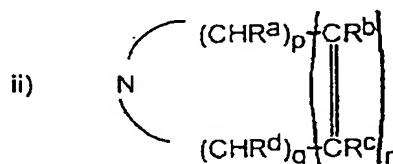
アルキル基 ( $R^a$ ) は必要に応じて置換されていてもよく、特にメチル基で置換することができる。

$R^a$ および $R^b$ 基は各 ( $CR^aR^b$ ) 部分で互いに同一でも異なってもよい。ピペリジルおよびピロリジニルが特に好ましい。

本発明の他の好ましい化合物は、式(A)で $R^1$ および  $R^2$  が窒素原子と一緒に becoming 下記の不飽和の非芳香族窒素含有を形成する場合である：

【 0 0 2 1 】

【化75】



【 0 0 2 2 】

(ここで、pとqは互いに独立して0～3までの数、特に1または2を表す)

この基で好ましい化合物はpが2で、qとrが各々1である化合物である。

この基の一つのサブクラスは、 $R^a \sim d$ の各々が水素原子である化合物である。

$NR^1R^2$ が上記の窒素含有環i)またはii)の場合には、これらの環は1つまたは2の低級アルキル基、特に一つのメチル基で置換されているのが好ましい。置換基の位置は下記の順序が好ましい：

メタ> パラ> オルト

この基で窒素含有環が1つの置換基だけを有する場合には置換基は窒素原子に関してメタ位にあるのが好ましい。窒素含有環が2つの置換基を有する場合には、メタ-メタ置換が好ましい (特に、これらの2つの置換基がtrans関係にある場合)。

本発明では、ピペリジルまたはピロリジニル部分がメタ位またはメタ-メタ位にある置換、特に一つのメチル基で置換したものが特に好ましい化合物を与える。

( 53 )

特表2002-521463

## 【 0 0 2 3 】

NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>がN-置換されたピペラジノ基を表す場合には、Rは低級アルキル（例えばメチル）にすることができる。基Rの典型的な例はアリールであり、また、アリールアルキル部分はフェニルおよびベンジルである。Rはアルカノイルまたはアロイル基、例えばアセチルまたはベンゾイルにすることもできる。

可能な全てのR基で、アルキル部分は1～6の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖を意味する。シクロアルキル基は3～7つの炭素原子を有する飽和炭素環式化合物を意味する。

Rがアリールまたはアリールアルキル基を表す場合には、アリール部分はフェニル基であり、このフェニル基は必要に応じて一つ以上の置換基、特にハロゲン原子（弗素、塩素と臭素から有利には選ばれる）、低級アルキル、シクロアルキル、トリフロロメチル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、ニトロ、フォルミル、アルカノイル、アロイル、アリールアルカノイル、アミノ、カルボキシアミド、シアノ、アルキルオキシイミノ、アリールオキシイミノ、 $\alpha$ -ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルキニル、スルファミド、スルファモイル、カルボアミド、カルボアルコキシ、アリールアルキルまたはオキシム基の中から選択された置換基で置換されていてもよい。

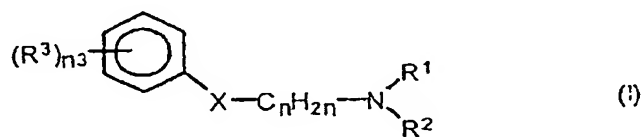
Rは必要に応じて置換されていてもよいベンゾイルでもよい。置換基はフェニル基に関して上記定義のものである。

NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>の典型例はN-置換されたピペラジノ基がN-置換アセチルピペラジノの場合である。

本発明の1つの観点から、本発明化合物は下記一般式 (I) を有する：

## 【 0 0 2 4 】

## 【化 7 6】



## 【 0 0 2 5 】



( 54 )

特表2002-521463

(ここで、

$C_nH_{2n}$ は直鎖または分岐した炭化水素鎖 ( $n$ は2~8の数) であり、

$X$ は酸素または硫黄原子であり、

$n_3$ は0~5までの整数であり、

$R^3$ は各々互いに独立して下記1) ~3) のいずれかを表し：

- 1) ハロゲン原子、
- 2) 低級アルキル、シクロアルキル、トリフロロメチル、アリール、アルコキシ、 $\alpha$ -アルキルオキシアルキル、アリールオキシ、ニトロ、フォルミル、アルカノイル、アロイル、アリールアルカノイル、アミノ、カルボキシアミド、シアノ、アルキルオキシイミノ、アリールオキシイミノ、アルキルアルコキシイミノ、 $\alpha$ -ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルキニル、スルファミド、スルファモイル、スルホンアミド、カルボアミド、カルボニルシクロアルキル、アルキルカルボニルアルキル、カルボアルコキシ、アリールアルキルまたはオキシム基
- 3) それが結合しているフェニル環の炭素原子と一緒にあって飽和または不飽和の5-または6-員環またはベンゼン環を形成する、

$R^1$ と $R^2$ は上記の式 (A) で定義のものである。

【 0 0 2 6 】

本発明化合物の一つの好ましい基は $X$ が酸素原子である式 (1) の化合物から成る基である。

化合物の他の好ましい基は $-C_nH_{2n}-$ が線状鎖 $-(CH_2)_n-$ で、 $n$ が上記定義のものとなる化合物 (1) から成るものである。

さらに好ましい化合物は $n$ が3~5、より好ましくは $n$ が3のものである。

本発明化合物の一つのサブクラスは、式 (1) の化合物で $n_3$ がゼロであるフェニル部分が未置換のものである。

本発明化合物の他のグループは置換基 $R^3$  (同一でも異なってもよい) を含む化合物である。モノーまたはジ置換フェニル部分 ( $n_3 = 1$ または2) を有する化合物が好ましく、パラ位で $R^3$ が上記定義のモノ置換されたものが特に好ましい。この種の化合物 ( $n_3$  が1である) では $R^3$ はハロゲン原子か、シアノ、ニトロ、アルカノイル、アルキルオキシイミノ、 $\alpha$ -ヒドロキシアルキル基が好まし

( 55 )

特表2002-521463

い。さらに好しい化合物は、 $R^3$ がCN、 $NO_2$ 、 $COCH_3$ 、 $COC_2H_5$ 、 $H_3C-C=N-OH$ 、 $H_3C-C$   
 $H-OH$ 、シクロアルキル-CO、例えばシクロプロピル-COであるものである。 $R^3$ の  
ハロゲン原子は弗素、塩素、臭素から選ぶのが好ましい。

置換基 $R^3$ はアリール基、特にフェニル基にすることもできる。

他の置換基 $R^3$ ではアリール部分はフェニル部分が有利である。

$R^3$ がアリールオキシ基の場合には、それはフェノキシ基にすることができる。

#### 【 0 0 2 7 】

本発明では、「アルカノイル」は上記定義のアルキル部分を含む基を意味する。

$R^3$ がアルカノイル、アロイルまたはアリールアルカノイル基である場合の典型的な例はアセチル、ブチリル、プロピオニル基、ベンゾイル基またはフェニルアセチル基である。

フェニル環の炭素原子と結合して $R^3$ を形成する典型的な例は、飽和環が5, 6, 7, 8 テトラヒドロナフチルになるか、ベンゼン環がナフチル部分になる場合である。

本発明のアルケニルまたはアルキニル基は1~8つの炭素原子、特に1~6つの炭素原子、さらに好ましくは1~4つの炭素原子を含むことができる。

カルボアルコキシ、カルボキシアミド、カルボニルシクロアルキル、アルキルカルボニルアルイルまたはカルボアミド基では、炭化水素鎖は飽和した直鎖または分岐鎖で、上記定義のアルキル部分を含む。

アルコキシ、アルキルアルコキシイミノ、アルキルイミノ  $\alpha$ -アルキルオキシアルキル、アリールアルキルまたは  $\alpha$ -ヒドロキシアルキル基でのアルキル部分は上記定義のものである。

#### 【 0 0 2 8 】

特に好しい化合物は以下のものである：

1-(5-フェノキシペンチル)-ピペリジン

1-(5-フェノキシペンチル)-ピロリジン

N-メチル-N-(5-フェノキシペンチル)-エチルアミン

( 56 )

特表2002-521463

1-(5-フェノキシベンチル)-モルホリン  
N-(5-フェノキシベンチル)-ヘキサメチレンイミン  
N-エチル-N-(5-フェノキシベンチル)-プロピルアミン  
1-(5-フェノキシベンチル)-2-メチルピペリジン  
1-(5-フェノキシベンチル)-4-プロピル-ピペリジン  
1-(5-フェノキシベンチル)-4-メチル-ピペリジン  
1-(5-フェノキシベンチル)-3-メチル-ピペリジン  
1-アセチル-4-(5-フェノキシベンチル)-ピペラジン  
1-(5-フェノキシベンチル)-3,5-トランス-ジメチル-ピペリジン  
1-(5-フェノキシベンチル)-3,5-シス-ジメチル-ピペリジン  
1-(5-フェノキシベンチル)-2,6-シス-ジメチル-ピペリジン  
4-カルボエトキシ-1-(5-フェノキシベンチル)-ピペリジン  
3-カルボエトキシ-1-(5-フェノキシベンチル)-ピペリジン

【 0 0 2 9 】

1-[3-(4-シクロプロパンカルボニルフェノキシ)プロピル]-ピペリジン  
1-[3-(4-アセチルフェノキシ)-2-R-メチルプロピル]ピペリジン  
1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-4-メチルピペリジン  
1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-3-メチルピペリジン  
1-[3-(4-アセチルフェノキシ)-2-S-メチルプロピル]ピペリジン  
1-[3-[4-(3-オキソブチル)フェノキシ]プロピル]ピペリジン  
1-[3-(4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)プロピル]ピペリジン  
1-[3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル]-3-メチルピペリジン  
1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-2-メチルピペリジン  
1-[3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル]-2-メチルピペリジン  
1-[3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル]-4-メチルピペリジン  
1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-2,6-ジメチルピペリジン  
1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)プロピル]-3-メチルピペリジン  
1-[3-(4-シクロブタンカルボニルフェノキシ)プロピル]ピペリジン  
1-[3-(4-シクロペンタンカルボニルフェノキシ)プロピル]ピペリジン

( 57 )

特表2002-521463

1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-シス-2-メチル-5-エチルピペリジン

1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-トランス-2-メチル-5-エチルピペリジン

【 0 0 3 0 】

1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-シス-3, 5-ジメチルピペリジン

1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)プロピル]-4-メチルピペリジン

1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)プロピル]-2-メチルピペリジン

1-[3-[4-(1-ヒドロキシプロピル)フェノキシ]プロピル]-3-メチルピペリジン

1-[3-[4-(1-ヒドロキシプロピル)フェノキシ]プロピル]-4-メチルピペリジン

1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)プロピル]-2-メチルピペリジン

1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)プロピル]-4-メチルピペリジンメトキシム

1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-トランス-3, 5-ジメチルピペリジン

1-[3-(4-シクロプロピルカルボニルフェノキシ)プロピル]-トランス-3, 5-ジメチルピペリジン

1-[3-(4-シクロプロピルカルボニルフェノキシ)プロピル]-cis-3, 5-ジメチルピペリジン

一つの-[3-(4-カルボメトキシフェノキシ)プロピル]ピペリジン

1-[3-(4-プロペニルフェノキシ)プロピル]-2-メチルピペリジン

1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)プロピル]-2-メチルピペリジン

1-[3-[4-(1-エトオキシプロピル)フェノキシ]プロピル]-2-メチルピペリジン

1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)プロピル]-4-メチルピペリジン

1-[3-(4-ブromoフェノキシ)プロピル]ピペリジン

1-[3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル]ピペリジン

1-[3-(4-N,N-ジメチルスルホンアミドフェノキシ)プロピル]ピペリジン

1-[3-(4-イソプロピルフェノキシ)プロピル]ピペリジン

1-[3-(4-sec-ブチルフェノキシ)プロピル]ピペリジン

1-[3-(4-プロピルフェノキシ)プロピル]ピペリジン

1-[3-(4-エチルフェノキシ)プロピル]ピペリジン

【 0 0 3 1 】

1-(5-フェノキシペンチル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン

( 58 )

特表2002-521463

1-[5-(4-ニトロフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(4-クロロフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(4-メトキシフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(4-メチルフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(4-シアノフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(2-ナフチルオキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(1-ナフチルオキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(3-クロロフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(4-フェニルフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-[2-(5, 6, 7, 8-tert-ヒドロナフチル)-オキシ]-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(3-フェニルフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-(5-フェノキシベンチル)-2, 5-ジヒドロピロール  
1-[5-[1-(5, 6, 7, 8-tert-ヒドロナフチル)-オキシ]-ベンチル]-ピロリジン  
1-(4-フェノキシブチル)-ピロリジン  
1-(6-フェノキシヘキシル)-ピロリジン  
1-(5-フェニルチオベンチル)-ピロリジン  
1-(4-フェニルチオブチル)-ピロリジン  
1-(3-フェノキシプロピル)-ピロリジン  
1-[5-(3-ニトロフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(4-フルオロフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン

## 【 0 0 3 2 】

1-[5-(4-ニトロフェノキシ)-ベンチル]-3-メチル-ピペリジン  
1-[5-(4-アセチルフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(4-アミノフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(3-シアノフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
N-[3-(4-ニトロフェノキシ)-プロピル]-ジエチルアミン  
N-[3-(4-シアノフェノキシ)-プロピル]-ジエチルアミン  
1-[5-(4-ベンゾイルフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-[4-(フェニルアセチル)-フェノキシ]-ベンチル]-ピロリジン

( 59 )

特表2002-521463

N-[3-(4-アセチルフェノキシ)-プロピル]-ジエチルアミン  
 1-[5-(4-アセタミドフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
 1-[5-(4-フェノキシフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
 1-[5-(4-N-ベンズアミドフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
 1-[5-[4-(1-ヒドロキシエチル)-フェノキシ]-ベンチル]-ピロリジン  
 1-[5-(4-シアノフェノキシ)-ベンチル]-ジエチルアミン  
 1-[5-(4-シアノフェノキシ)-ベンチル]-ピペリジン  
 N-[5-(4-シアノフェノキシ)-ベンチル]-ジメチルアミン  
 N-[2-(4-シアノフェノキシ)-エチル]-ジエチルアミン  
 N-[3-(4-シアノフェノキシ)-プロピル]-ジメチルアミン  
 N-[4-(4-シアノフェノキシ)-ブチル]-ジエチルアミン  
 N-[5-(4-シアノフェノキシ)-ベンチル]-ジプロピルアミン  
 1-[3-(4-シアノフェノキシ)-プロピル]-ピロリジン  
 1-[3-(4-シアノフェノキシ)-プロピル]-ピペリジン  
 N-[3-(4-シアノフェノキシ)-プロピル]-ヘキサメチレンジアミン  
 N-[6-(4-シアノフェノキシ)-ヘキシル]-ジエチルアミン  
 N-[3-(4-シアノフェノキシ)-プロピル]-ジプロピルアミン  
 N-3-[4-(1-ヒドロキシエチル)-フェノキシ]-プロピル-ジエチルアミン  
 4-(3-ジエチルアミノプロポキシ)-アセトフェノン-オキシム  
 1-[3-(4-アセチルフェノキシ)-プロピル]-ピペリジン  
 1-[3-(4-アセチルフェノキシ)-プロピル]-3-メチル-ピペリジン  
 1-[3-(4-アセチルフェノキシ)-プロピル]-3,5-トランス-ジメチル-ピペリジ  
 ン

【 0 0 3 3 】

1-[3-(4-アセチルフェノキシ)-プロピル]-4-メチル-ピペリジン  
 1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)-プロピル]-ピペリジン  
 1-[3-(4-アセチルフェノキシ)-プロピル]-3,5-cis-ジメチル-ピペリジン  
 1-[3-(4-ホルミル・フェノキシ)-プロピル]-ピペリジン  
 1-[3-(4-イソブチルフェノキシ)-プロピル]-ピペリジン

( 60 )

特表2002-521463

N-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)-プロピル]-ジエチルアミン  
 1-[3-(4-ブチルフェノキシ)-プロピル]-ピペリジン  
 1-[3-(4-アセチルフェノキシ)-プロピル] 1,2,3,6-テトラヒドロピリジン

## 【 0 0 3 4 】

さらに好ましい化合物は以下のものである：

1-[5-(4-ニトロフェノキシ)-ペンチル]-ピロリジン  
 N-[3-(4-シアノフェノキシ)-プロピル]-ジエチルアミン  
 N-[3-(4-アセチルフェノキシ)-プロピル]-ジエチルアミン  
 1-[5-[4-(1-ヒドロキシエチル)-フェノキシ]-ペンチル]-ピロリジン  
 N-[4-(4-シアノフェノキシ)-ブチル]-ジエチルアミン  
 1-[3-(4-シアノフェノキシ)-プロピル]-ピペリジン  
 N-[3-(4-シアノフェノキシ)-プロピル]-ヘキサメチレンジアミン  
 N-3-[4-(1-ヒドロキシエチル)-フェノキシ]-プロピル-ジエチルアミン  
 4-(3-ジエチルアミノプロポキシ)-アセトフェノン-オキシム  
 1-[3-(4-アセチルフェノキシ)-プロピル]-3-メチル-ピペリジン  
 1-[3-(4-アセチルフェノキシ)-プロピル]-4-メチルピペリジン  
 1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)-プロピル]-ピペリジン

## 【 0 0 3 5 】

式 (1) の化合物で下記化合物は公知である：

- 1)  $-NR^1R^2$  がピロリジニル基で、 $C_nH_{2n}$  が直鎖  $-(CH_2)_n$  で、 $n_3$  がゼロで、X が酸素原子で、n が 3～5 であるか、X が硫黄原子で、n が 4 または 5 であるもの。
- 2)  $-NR^1R^2$  がピペリジニル基で、 $C_nH_{2n}$  が直鎖  $-(CH_2)_n$  で、X が酸素原子で、 $n_3$  がゼロで、n が 2、5 または 8 であるか、 $n_3$  が 1 で、 $R^3$  が 4-CN で且つ n が 5 であるもの。
- 3)  $-NR^1R^2$  がジエチルアミン基で、X が酸素原子で、 $C_nH_{2n}$  が直鎖  $-(CH_2)_n$  で、 $n_3$  が 1 で、 $R^3$  が 4-NO<sub>2</sub> または 4-COCH<sub>3</sub> で、n が 3 であるか、 $R^3$  が 4-CN で、n が 2～4 であるもの。
- 4)  $-NR^1R^2$  がジメチルアミン基で、X が酸素原子で、 $C_nH_{2n}$  が直鎖  $-(CH_2)_n$  で、 $n_3$  が 1 で、 $R^3$  が 4-CN で、n が 3 であるもの。

( 61 )

特表2002-521463

## 【 0 0 3 6 】

本発明の対象は、これらの化合物のヒスタミンH<sub>3</sub>-受容体リガンドとしての使用にあり、特に、H<sub>3</sub>-拮抗薬、作動薬および／または部分作動薬、特に、ヒスタミンH<sub>3</sub>-受容体のリガンドとして働く医薬品、特に下記治療用のH<sub>3</sub>-拮抗薬および／または作動薬の製造での使用にある。

## 【 0 0 3 7 】

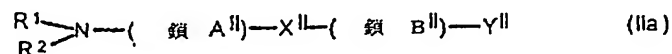
本発明の第2の観点から、本発明の対象はWO 96/29315およびWO 93/14070に開示された化合物に似た非イミダゾール化合物にある。

## 【 0 0 3 8 】

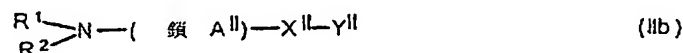
従って、本発明の化合物(A)の第1のサブクラスは下記の一般式 (IIa) および (IIb) を有する化合物である：

## 【 0 0 3 9 】

【化 7 7】



【化 7 8】



## 【 0 0 4 0 】

(ここで、

R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>は請求項Iの一般式(A)で定義のものであり、

鎖A<sup>II</sup>は1～6つの炭素原子を含む飽和または不飽和の直鎖または分枝した炭化水素鎖を表し、飽和した炭化水素鎖は硫黄原子のようなヘテロ原子によって中断されていてもよく、

## 【 0 0 4 1 】

X<sup>II</sup>は酸素原子、硫黄原子、-NH-、-NHCO-、-N(アルキル)CO-、-NHCONH-、-NH-CS-NH-、-NHCS-、-O-CO-、-CO-O-、-OCONH-、-OCON(アルキル)-、-OCON(アルケン)、-OCONH-CO-、-CONH-、-CON(アルキル)-、-SO-、-CO-、-CHOH-、-N(飽和または不飽和アルキル)、-S-C(=NY<sup>II</sup>)-NH-Y<sup>II</sup>- (Y<sup>II</sup>は上記の定義のもので、互



( 62 )

特表2002-521463

いに同一でも異なってもよい) または  $-NR_{11}-C(=NR''_{11})-NR'_{11}-$  ( $R_{11}$  および  $R''_{11}$  は水素原子または低級アルキル基を表し、 $R'_{11}$  は水素原子または強い電気陰性基、例えばシアノまたは  $COY_{11}$  基 ( $Y_{11}$  はアルコキシ基) を表し、

## 【0042】

鎖B<sup>II</sup>はアリール、アリールアルキル、アリールアルカノイル基、直鎖のアルキレン鎖  $-(CH_2)_{n_{11}}-$  ( $n_{11}$  は1~5の整数を表す)、2~8つの炭素原子を含む分岐したアルキレン鎖 (アルキレン鎖は必要に応じて1または複数の酸素または硫黄原子によって中断されていてもよい)、 $-(CH_2)_{n_{11}}-O-$  または  $-(CH_2)_{n_{11}}-S-$  ( $n_{11}$  は1または2の整数) を表し、

## 【0043】

$Y_{11}$  は1~8の炭素原子含む直鎖または分岐したアルキル基、3~6の炭素原子を含むシクロアルキル、ビスシクロアルキル基、シクロアルケニル基、必要に応じて置換されていてもよいフェニル基のようなアリール基、窒素および硫黄原子の中から選択される1つまたは2つのヘテロ原子を含む5員環または6員環の複素環基 (この複素環基は必要に応じて置換されていてもよい)、または、ベンゼン環と上記定義のヘテロ環とが縮合して生じる二環式の基を表す)

## 【0044】

鎖Aは直鎖アルキレン鎖  $-(CH_2)_{n_{11}}-$  ( $n_{11}$  は1~6の整数の炭素原子、好ましくは1~4の炭素原子) を表すか、分岐したアルキレン鎖、好ましくは一つまたは複数のメチルまたはエチル基で置換したアルキレン鎖を表す。

鎖A<sup>II</sup>は直鎖または分岐した不飽和アルキレン鎖、例えばアリル基にすることができる。

$Y_{11}$  がシクロアルキル基を表す場合には、例えばシクロペンチル、シクロヘキシルまたはビスシクロアルキル基にするにすることができる。

## 【0045】

$Y_{11}$  が置換されたフェニル基を表す場合には、フェニル基は例えば、ハロゲン、低級アルキル (例えば  $CH_3$ )、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $COCH_3$ 、 $COOR''_{11}$  でモノまたはポリ置換されていてよい。 $R''_{11}$  は低級アルキル、例えば  $COOCH_3$ 、 $NO_2$  基または  $NR''_{12}R''_{13}$  を

( 63 )

特表2002-521463

表す。NR<sup>11</sup><sub>2</sub>およびR<sup>11</sup><sub>3</sub>は水素原子および／または低級アルキル基を表す。「低級アルキル」とは6以下の炭素原子を含むアルキル基を意味する。

Y<sup>11</sup>が複素環式基を表す場合には、例えばピリジル基、ピリジルN-オキサイド基またはピラジニル基を表すことができる。これらは必要に応じてNO<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、Cl等のハロゲン、COOCH<sub>3</sub>基またはチアゾリル基によってモノまたは多置換されていてもよい。

Y<sup>11</sup>が芳香族またはヘテロ芳香族の縮合で得られる多環基を表す場合には、例えばベンゾチアゾリル、キノリニル、イソキノリニル基またはその他の基にすることができる。

本発明化合物(A)の第2のサブクラスは上記の式(IIa)および(IIb)で下記を特徴とする化合物である：

#### 【0046】

- 1) R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>は請求項1の一般式(A)で定義のものであり、
- 2) 鎖A<sup>11</sup>が直鎖または分岐した不飽和アルキル基-(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sub>11</sub></sub>- (n<sub>11</sub>は1～8の整数、好ましくは1～4の整数)、1～8の炭素原子、好ましくは1～4の炭素原子を有する直鎖または分岐したアルケン基、1～4の炭素原子を有する直鎖または分岐したアルキン(alkyn)基であり、
- 3) X<sup>11</sup>基が-OCONH-、-OCON(アルキル)-、-OCON(アルケン)-、-OCO-、-OCSNH-、-CH<sub>2</sub>-、-O-、；-OCH<sub>2</sub>CO-、-S-、-CO-、-CS-、アミンまたは飽和不飽和アルキルを表し、
- 4) B<sup>11</sup>は1～8の炭素原子、好ましくは1～5の炭素原子を有する直鎖または分岐した不飽和低級アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sub>11</sub></sub>(ヘテロ原子)- (ヘテロ原子は好ましくは硫黄または酸素原子であり、n<sub>11</sub>は好ましくは1～4、好ましくは1～5の整数である)を表し、

#### 【0047】

- 5) Y<sup>11</sup>基は未置換または同一または異なる置換基でモノまたは多置換されたフェニル基(置換基はハロゲン原子、OCF<sub>3</sub>、CHO、CF<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>N(アルキル)<sub>2</sub>、例えばSO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、S(アルキル)、S(アリール)、SCH<sub>2</sub>(フェニル)、直鎖または分岐したアルケン、必要に応じてトリアルキルシリル基で置換された直鎖または分岐

( 64 )

特表2002-521463

したアルキン、-O(アルキル)、-O(アリール)、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、ケトン、アルデヒド、スルホン、アセタール、アルコール、低級アルキル、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHO}$ 、 $\text{C}(\text{アルキル})=\text{N}-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{アルキル})=\text{N}-\text{O}(\text{アルキル})$ 、他のケト誘導体、 $-\text{CH}=\text{NOH}$ 、 $-\text{CH}=\text{NO}(\text{アルキル})$ 、他のアルデヒド誘導体、 $-\text{C}(\text{アルキル})=\text{NH}-\text{NH}-\text{CONH}_2$ 、O-フェニル、または、 $-\text{OCH}_2(\text{フェニル})$ 基、 $-\text{C}(\text{シクロアルキル})=\text{NOH}$ 、 $-\text{C}(\text{シクロアルキル})=\text{N}-\text{O}(\text{アルキル})$ 、必要に応じて置換されたヘテロ環；硫黄ヘテロ原子を有するヘテロ環；シクロアルキル；二環式基、好ましくはノルボルニル基；窒素ヘテロ原子を有するヘテロ環または炭素環式化合物またはケト基を有するヘテロ環に結合したフェニル環；1～8の炭素原子を有する直鎖または分岐した低級アルキル；1～8つの炭素原子、好ましくは1～5の炭素原子を有する直鎖または分岐したアルキン；未置換またはモノまたは多置換したフェニル基でモノまたは多置換された直鎖または分岐したアルキル；アルキル基が分岐しているか、分岐していないか、環式であるフェニルアルキルケトン；未置換または置換されたベンゾフェノン；未置換または置換された直鎖または分岐した環式フェニルアルコール；直鎖または分岐したアルケン；ピペリジル基；フェニルシクロアルキル基；多環状基、特にフルオレニル基、ナフチルまたはイリヒドロナフチル基またはインダニル基；フェノール基；ケトンまたはケト誘導体；ジフェニル基；フェノキシフェニル基；ベンジロキシフェニル基を表す。

## 【0048】

本発明で $\text{X}^{\text{II}}$ 基がアミンを表す場合には第二または第三アミンを意味する。

上記および特許請求の範囲と以下の説明でアルキル、アルケン、アルキン、ケト、アルデヒド、シクロアルキル、S-アルキル、O-アルキル、フェニルアルコールおよびフェニル-シクロアルキル基とは1～8の炭素原子、好ましくは1～5の炭素原子を有するものをいう。

同様に、ケト誘導体とはオキシム、アルキルオキシム、ヒドラゾン、アセタール、アминаール、ケタール、チオン類、カルバゾンまたはセミカルバゾン基およびこれら誘導体のチオ類縁体を意味する。

## 【0049】

同様に、モノまたは多置換されたフェニルおよび／またはベンゾフェノン基と

( 65 )

特表2002-521463

は、これらの基がハロゲン原子、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{CHO}$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{S}(\text{アルキル})$ 、 $\text{S}(\text{アリール})$ 、 $\text{SCH}_2(\text{フェニル})$ 、直鎖または分岐したアルケン、必要に応じてトリアルキルシリル基で置換した直鎖または分岐したアルキン、 $-\text{O}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{O}(\text{アリール})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、ケトン、アルデヒド、スルホン、アセタール、アルコール、低級アルキル、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHO}$ 、 $-\text{C}(\text{アルキル})=\text{N}-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{アルキル})=\text{N}-\text{O}(\text{アルキル})$ 、他のケト誘導体、 $-\text{CH}=\text{NOH}$ 、 $-\text{CH}=\text{NO}(\text{アルキル})$ 、他のアルデヒド誘導体、 $-\text{C}(\text{アルキル})=\text{NH}-\text{NH}-\text{CONH}_2$ 、 $\text{O}$ -フェニルまたは $-\text{OCH}_2(\text{フェニル})$ 基、 $-\text{C}(\text{シクロアルキル})=\text{NOH}$ 、 $-\text{C}(\text{シクロアルキル})=\text{N}-\text{O}(\text{アルキル})$ 、必要に応じて置換させていてもよいヘテロ環から選ばれる一つ以上の同一または異なる置換基で置換されたものを意味する。

## 【 0 0 5 0 】

ケト置換基は必要に応じて水酸基を有する1～8の炭素原子を有する直鎖または分岐した脂肪族ケトン、シクロアルキルケトン、アリールアルキルケトンまたはアリールアルケニルケトン（アリール基は未置換かモノまたは多置換されている）、ヘテロアリールケトン（ヘテロアリール単位は一環であるのが好ましい）から選ぶのが好ましい。

アセタール置換基は必要に応じて水酸基を有する1～8の炭素原子を有する脂肪族アセタールから成るのが好ましい。

ケトンを表す $\text{Y}^{\text{II}}$ 基は、アルキルまたはアリール基で置換されたケトンを意味し、これらの置換基は未置換でも置換されていてもよい。

ヘテロ環は1～3のヘテロ原子、好ましくは硫黄、酸素または窒素原子を有するものを意味する。ヘテロ環置換基はオキサジアゾールまたはイミダゾールから選択するのが好ましい。

好ましい化合物（I1a）および（I1b）は $\text{X}^{\text{II}}$ が $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCONH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{NHCONH}-$ から選ばれるものであり、 $\text{X}^{\text{II}}$ が酸素原子を表すものが好ましい。

## 【 0 0 5 1 】

他の好ましい化合物（I1a）および（I1b）は、 $\text{Y}^{\text{II}}$ が上記定義の直鎖または分岐アルキル基、上記シクロアルキル基、特にシクロペンチルまたはシクロヘキシ

( 66 )

特表2002-521463

ル基、上記定義の未置換またはハロゲン原子、特に塩素でモノ置換されたフェニル基；複素環式基、特にピリジン-オキサイドまたはピラジニル基、；ベンゾチアゾリル基のような二環式基から選ばれるものである。

Y<sup>II</sup>は-CHO、ケトン、アルデヒド、-CH=CH-CHO、-C(アルキル)=N-OH、-C(アルキル)=N-O(アルキル)およびその他のケト誘導体、-CH=N-OH、-CH=N-O(アルキル)およびその他のアルデヒド誘導体、-C(シクロアルキル)=NOH、-C(シクロアルキル)=N-O(アルキル)で少なくともモノ置換されたフェニル基が好ましい。

## 【 0 0 5 2 】

本発明では、Y<sup>II</sup>はケト-置換基またはオキシム置換基またはハロゲン原子で少なくともモノ置換されたフェニル基を表す。特に好しいケト-置換基はシクロアルキルケトンである。

本発明の他の好しい化合物は、Y<sup>II</sup>がケト基を有する炭素環式化合物に結合したフェニル基を表すものである。

本発明のさらに他の好しい化合物は、Y<sup>II</sup>がアルキル基が分岐しているか、直鎖か、環式であるフェニルアルキルケトン、必要に応じて置換されていてもよいベンゾフェノン、ケトンである。特に好ましいY<sup>II</sup>基は未置換または上記のモノ置換されたフェニル基である。

A<sup>II</sup>鎖は-(CH<sub>2</sub>)<sup>n<sup>II</sup></sup>-鎖であるのが好ましい。nは1~6、好ましくは1~4である。A<sup>II</sup>鎖は特に-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-であるのが好ましい。

B<sup>II</sup>鎖は-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-または-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-であるのが好ましい。

## 【 0 0 5 3 】

化合物 (IIa) および (IIb) の化合物で特に好ましいものは、X<sup>II</sup>が酸素原子で、A<sup>II</sup>鎖が-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-であり、式 (IIa) の化合物の場合にはB<sup>II</sup>鎖が-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-を表すものである。このグループの中ではY<sup>II</sup>がアリール基であるものが好ましい。R<sup>I</sup>およびR<sup>2</sup>は式(A)で上記定義のものである。

化合物 (IIa) および (IIb) の例は以下のものである：

## 【 0 0 5 4 】

3,3-ジメチルブチル3-ピペリジノプロピルエーテル

3-フェニルプロピル3-ピペリジノプロピルエーテル

( 67 )

特表2002-521463

3-(4-クロロフェニル)プロピル3-ピペリジノプロピルエーテル  
 2-ベンゾチアゾリル3-ピペリジノプロピルエーテル  
 3-フェニルプロピル3-(4-メチルピペリジノ)プロピルエーテル  
 3-フェニルプロピル3-(3, 5-cis-ジメチルピペリジノ)プロピルエーテル  
 3-フェニルプロピル3-(3, 5-トランス-ジメチルピペリジノ)プロピルエーテル  
 3-フェニルプロピル3-(3-メチルピペリジノ)プロピルエーテル  
 3-フェニルプロピル3-ピロリジノプロピルエーテル  
 3-(4-クロロフェニル)プロピル3-(4-メチルピペリジノ)プロピルエーテル  
 3-(4-クロロフェニル)プロピル3-(3, 5-シス-ジメチルピペリジノ)プロピルエーテル  
 3-(4-クロロフェニル)プロピル3-(3, 5-トランス-ジメチルピペリジノ)プロピルエーテル

## 【 0 0 5 5 】

3-フェニルプロピル3-(N, N-ジエチルアミノ)プロピルエーテル  
 N-フェニル-3-ピペリジノプロピルカルバメート  
 N-ペンチル-3-ピペリジノプロピルカルバメート  
 (S) -(+)-N-[2-(3, 3-ジメチル)ブチル]-3-ピペリジノプロピルカルバメート  
 3-シクロペンチル-N-(3-(1-ピロリジニル)プロピル)プロパンアミド  
 N-シクロヘキシル-N'-(1-ピロリジニル-3-プロピル)尿素  
 2-((2-ピペリジノエチル)アミノ)ベンゾチアゾール  
 5-ピペリジノペンチルアミン  
 2-ニトロ-5-(6-ピペリジノヘキシル)ピリジン  
 3-ニトロ-2-(6-ピペリジノヘキシルアミン)ピリジン  
 2-(6-ピペリジノヘキシルアミノ)ピリミジン  
 N-(6-フェニルヘキシル)ピペリジン  
 N-(3-(N, N-ジエチルアミノ)プロピル)N'-フェニル尿素  
 N-シクロヘキシルメチル-N'-(3-ピペリジノプロピル) Guanidine

## 【 0 0 5 6 】

本発明の第3の観点から、本発明の対象はEP 197 840に開示の化合物に似た非

( 68 )

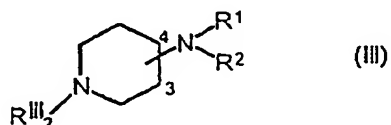
特表2002-521463

イミダゾル化合物にある。

従って、本発明の化合物(A)の別のサブクラスは下記の式(III)を有する化合物にある：

【0057】

【化79】



【0058】

【ここで、

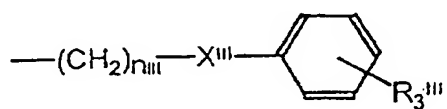
NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>はピペリジル部分の3-位置または4-位置のいずれかにあり、

R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>は請求項Iの式(A)で定義のものであり、

R<sub>2</sub><sup>III</sup>は1～6つの炭素原子を有する直鎖または分岐したアルキル基、ピペロニル基、3-(1-ベンズイミダゾロニル)プロピル基または下記に式：

【0059】

【化80】

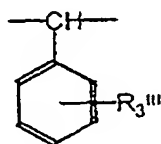


【0060】

【ここで、n<sub>III</sub>は0、1、2または3であり、X<sup>III</sup>は単結合か、-O-、-S-、-NH-、CO-、-CH=CH-または下記を表す：

【0061】

【化81】



( 69 )

特表2002-521463

【 0 0 6 2 】

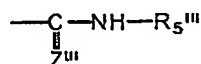
(ここで、

 $R_3^{III}$ は H、 $CH_3$ 、ハロゲン、CN、 $CF_3$ またはアシル基- $COR_4^{III}$ を表し、

$R_4^{III}$ は1～6つの炭素原子を有する直鎖または分岐したアルキル基、3～6の炭素原子を有するシクロアルキル基または $CH_3$ または $CF_3$ 置換基を有することができるフェニル基であるか、下記の式を表す：

【 0 0 6 3 】

【化 8 2】



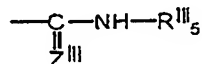
【 0 0 6 4 】

(ここで、 $Z^{III}$ はOまたはS原子を表すか、二価の基NH、N- $CH_3$ またはNCNを表し、 $R_5^{III}$ は1～8つの炭素原子を有する直鎖または分岐したアルキル基、フェニル置換基を有することができる3～6つの炭素原子を有するシクロアルキル基、(C3-C6シクロアルキル) (直鎖または分岐した、C1-C3アルキル) 基、 $CH_3$ 、ハロゲンまたは $CF_3$ 置換基を有することができるフェニル基、フェニル (直鎖または分岐したC1-C<sub>3</sub>アルキル) 基またはナフチル、アダマンチルまたはpトルエンスルホニル基を表す) ) ]

好ましい化合物 (III) は $R^{III}$ が下記の基：

【 0 0 6 5 】

【化 8 3】



【 0 0 6 6 】

(ここで、 $Z^{III}$ および $R_5^{III}$ は上記定義のもの) を表すものであり、特に $Z^{III}$ がO、SまたはNHである化合物である。

好ましい $R_5^{III}$ は(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) シクロアルキル基である。

$R^1$ と $R^2$ の基は式(A)に記載のものが好ましい。

この化合物 (III) の例はN'-シクロヘキシルチオカルバモイルN-14'-ピペリ



( 70 )

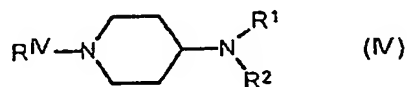
特表2002-521463

ジン（化合物123）である。

本発明の第4の観点から、化合物(A)の別のサブクラスはEP 494010に開示された化合物に類似した下記の式 (IV) の化合物である：

【0067】

【化84】



【0068】

(ここで、

$R^1$ と $R^2$ は一般式(A)で定義のものを表し、

$R^{IV}$ は水素原子または $CO R_3^{IV}$ 基を表し、 $R_3^{IV}$ 基は下記 (a) ~ (f) のいずれかを表す：

- (a) 1~11の炭素原子、特に1~9の炭素原子を有する直鎖または分岐した脂肪族基、
- (b) シクラン(cyclane)環構造、例えばシクロプロパン、フェニルシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、ノルボルナン、アダマンタン、ノルアダマンタン、クロロオキシノルボルナン、クロロエチレンジオキシノルボルナン、プロモエチレンジオキシノルボルナン、ヒドロキシカルボキシ-1,2,2-トリメチルシクロペンタンカルボン酸無水物、
- (c) 未置換またはパラ位が3~5つの炭素原子を有する直鎖または分岐した脂肪族基およびハロゲンで置換されたベンゼン環、
- (d)  $(CH_2)_{m_{IV}} R_4^{IV}$ 基

[ここで、 $m_{IV}$ は1~10の数、 $R_4^{IV}$ はシクラン環構造、例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、ノルボルナン、ノルアダマンタン、アダマンタン、6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプテン、未置換またはフッ素原子、塩素原子、メチル基またはメトキシ基ではモノ置換されたベンゼン環、環の2位置または3位置でグラフトしたチオフェン環、カルボン酸エステル基 $COO R_5^{IV}$ （ここで、 $R_5^{IV}$ はシクラン環構造、

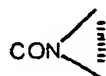
( 71 )

特表2002-521463

例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサンまたはノルボルナンである)、 $\text{CONHR}_6^{\text{IV}}$ 構造のカルボン酸アミド基(ここで、 $\text{R}_6^{\text{IV}}$ はシクラン環構造、例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサンまたはノルボルナン)、下記構造:

【0069】

【化85】



のカルボン酸アミド基(ここで、

【0070】

【化86】



【0071】

基はピロリジン、ピペリジンまたは2,6-ジメチルモルホリンを表す)、エーテル基- $\text{O-R}_7^{\text{IV}}$ (ここで、 $\text{R}_7^{\text{IV}}$ は未置換または塩素またはフッ素原子でモノ置換されるか、塩素原子とメチル基でジ置換されたベンゼン環を表す)を表す]

(e)  $-\text{CH}=\text{CHR}_8^{\text{IV}}$ 基

(ここで、 $\text{R}_8^{\text{IV}}$ はシクラン環構造、例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、ノルボルナンまたはノルボルネンを表す)

(f) 第二アミン基 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{n_{\text{IV}}}\text{R}_9^{\text{IV}}$ 、

[ここで、 $n_{\text{IV}}$ は1~5の数であり、 $\text{R}_9^{\text{IV}}$ はシクラン環構造、例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサンまたはノルボルナン、または未置換か弗素、塩素原子またはメトキシ基でモノ置換されるか、メトキシ基でトリ置換されたベンゼン環を表し、 $\text{R}^{\text{IV}}$ は下記のヒドロキシアルケニル基を表す

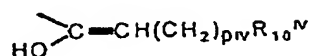
:

【0072】

【化87】

( 72 )

特表2002-521463



【 0 0 7 3 】

(ここで、 $p_{IV}$ は2～9の数を表し、 $\text{R}_{10}^{IV}$ はベンゼン環、フェノキシ基または、 $\text{C}(\text{SNH}(\text{CH}_3)_{n_{IV}}\text{R}_9^{IV})$ 基を表す(ここで、 $n_{IV}$ は1～5の数を表し、 $\text{R}_9^{IV}$ は上記の意味を有する))]

好ましい化合物 (IV) は  $\text{R}^{IV}$  が  $\text{CO R}_3^{IV}$  基 ( $\text{R}_3^{IV}$  脂肪族基を表す) を表すものである。

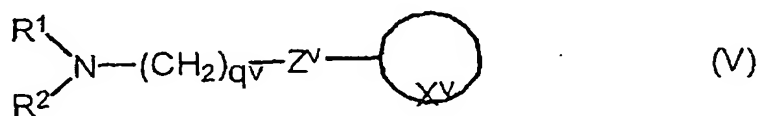
化合物 (IV) の例は N-ヘプタノニル-1,4'-ビピペリジンまたは 1-(5-シクロヘキシルペンタノニル)-1,4-ビピペリジンである。

本発明の第5の観点から、本発明は Plazzi 達 (Eur. J. Med. Chem. 1995, 30, 881) が開示したものに類似した非イミダゾール化合物にある。

従って、本発明化合物 (A) のさらに他のサブクラスは下記の式 (V) を有する化合物である：

【 0 0 7 4 】

【化 8 8】



【 0 0 7 5 】

(ここで、

$\text{R}^1$  と  $\text{R}^2$  は一般式 (A) で定義のものを表し、

$q^V$  は 2 ～ 5 であり、

$\text{Z}^V$  は NH、O または S を表し、

$\text{X}^V$  は一つまたは複数の窒素、酸素または硫黄のようなヘテロ原子を有するヘテロ環を表し、未置換でも、アリール、低級アルキル、ハロゲンのような一つまたは複数の基で置換されていてもよく、必要に応じて凝縮されていてもよい)

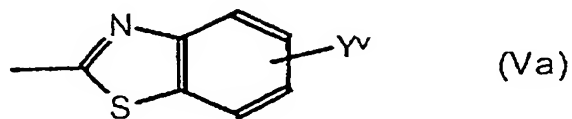
好ましい化合物は  $\text{X}^V$  が下記のヘテロ環の場合である：

( 73 )

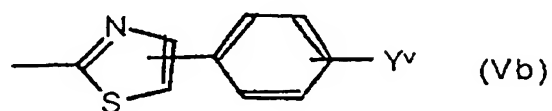
特表2002-521463

【 0 0 7 6 】

【化 8 9】

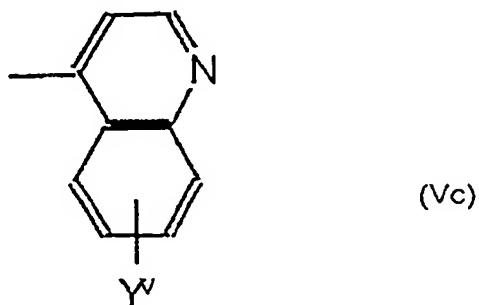


【化 9 0】



または

【化 9 1】



【 0 0 7 7 】

(ここで、Yvは水素原子、ハロゲンまたは低級アルキルを表す)

化合物 (V) の例は以下の通りである：

- 2-((2-ピペリジノエチル)アミノ)ベンゾチアゾール
- 2-(6-ピペリジノヘキシルアミン)ベンゾチアゾール
- 4-(6-ピペリジノヘキシルアミノ)キノリン
- 2-メチル4-(3-ピペリジノプロピルアミノ)キノリン
- 2-メチル4-(6-ピペリジノヘキシルアミン)キノリン
- 7-クロル-4-(3-ピペリジノプロピルアミノ)キノリン
- 7-クロル-4-(4-ピペリジノブチルアミノ)キノリン
- 7-クロル-4-(8-ピペリジノオクチルアミノ)キノリン

( 74 )

特表2002-521463

7-クロル-4-(10-ピペリジノデシルアミノ)キノリン

7-クロル-4-(12-ピペリジノドデシルアミノ)キノリン

7-クロル-4-(4-(3-ピペリジノプロポキシ)フェニルアミノ)キノリン

7-クロル-4-(2-(4-(3-ピペリジノプロポキシ)フェニル)エチルアミノ)キノリン

【0078】

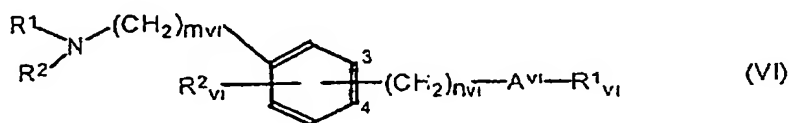
本発明の第6の観点から、本発明はW0 95/14007に開示のイミダゾール化合物に類似した非イミダゾール化合物の関するものである。

従って、化合物(A)の他のサブクラスは下記の式(VI)を有する化合物にある

:

【0079】

【化92】



【0080】

(ここで、

$A^{VI}$ は $-O-CO-NR^1_{VI}-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-NR^1_{VI}-$ 、 $-CO-NR^1_{VI}-$ 、 $-NR^1_{VI}-$ 、 $-CO-$ 、 $-NR^1_{VI}-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-NR^1_{VI}-$ 、 $-CO-O-$ と $-C(=NR^1_{VI})-NR^1_{VI}-$ から選択され、

$R^1_{VI}$ 基は同一でも異なってもよく、式VIの分子中に2または3つこの基がある場合には水素、低級アルキル、アリール、シクロアルキル、複素環、複素環アルキル基および式 $-(CH_2)_{y_{VI}}-G^{VI}$ 基の中から選択され、 $G^{VI}$ は $CO_2R^3_{VI}$ 、 $COR^3_{VI}$ 、 $CONR^3_{VI}R^4_{VI}$ 、 $OR^3_{VI}$ 、 $SR^3_{VI}$ 、 $NR^3_{VI}R^4_{VI}$ 、ヘテロアリール、フェニル(フェニルは必要に応じてハロゲン、低級アルコキシまたはポリハロ低級アルキルで置換されていてよい)の中から選択され、 $y_{VI}$ は1~3の整数)、

$R^2_{VI}$ は水素、ハロゲン原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、トリフルオロメチル基、式 $OR^3_{VI}$ 、 $SOR^3_{VI}$ 、 $NR^3_{VI}R^4_{VI}$ 基の中から選択され、

$R^3_{VI}$ および $R^4_{VI}$ は水素、低級アルキル、シクロアルキル基の中から独立して選択されるか、 $R^3_{VI}$ および $R^4_{VI}$ が窒素原子と一緒にあって1~2の低級アルキ

( 75 )

特表2002-521463

ル基で置換可能な4～6の炭素原子を有する飽和環を形成し、

$-(CH_2)_{n_{v1}}-A^{v1}-R^{1}_{v1}$ 基は3-位置または4-位置にあり、 $R^{2}_{v1}$ 基は任意の位置にあり、

$m_{v1}$ は1～3の整数であり、

$n_{v1}$ は1～3の整数である)

【0081】

ここでも各用語は下記の意味を有する：

低級アルキル（低級アルコキシのアルキル部分を含む）は1～6、好ましくは1～4の炭素原子を有する飽和した直鎖または分岐した炭化水素鎖を表し、

低級アルケニル（ $R^{2}_{v1}$ 中の）は少なくとも一つの炭素-炭素二重結合を有する直鎖または分岐した2～6の炭素原子を有する脂肪族炭化水素基を表し（好ましくは $R^2$ 基が置換するベンゼン環と共役）、

低級アルキニル（ $R^{2}_{v1}$ 中の）は少なくとも一つの炭素-炭素二重結合を有する直鎖または分岐した2～6の炭素原子を有する脂肪族炭化水素基を表し（好ましくは $R^2$ 基が置換するベンゼン環と共役）、

アリールは少なくとも一つのベンゼノイド環を有する6～14の炭素原子を有する炭素環式基を表し、置換可能な点は炭素環式基の利用可能な全ての置換可能な芳香族炭素原子であり、炭素環式基は必要に応じて1～3の $Y_{v1}$ 基で置換でき、この $Y_{v1}$ 基はアルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、フェノキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、低級ジアルキルアミノ、ポリハロアルキルから各々独立して選択される。好ましいアリール基は1-ナフチル、2-ナフチル、インダニル、特にフェニルおよび置換されたフェニルである。

【0082】

シクロアルキルは3～8の炭素原子、好ましくは5または6の炭素原子を有する飽和した炭素環を表す

ハロゲンハロゲンハロゲンはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素を表す。

複素環式は下記で定義のヘテロアリール基の他に、1つの環または2つの縮合環から成る炭素環式の環構造を中断する少なくとも1つのO、Sおよび/またはN原子を有する飽和したまたは不飽和の環式有機基を表し、上記の各環は5-、6-また

( 76 )

特表2002-521463

は7-員環で、非局在パイ電子のない二重結合を有しているのいなくてもよき、2～8の炭素原子、好ましくは3～6の炭素原子を有する環構造を有し、例えば、2-または3-ピペリジニル、2-または3-ピペラジニル、2-または3-モルホリニルまたは2-または3-チオモルホリニルを表す。

ヘテロアリールは縮合環炭素環の環構造を中断する少なくとも1つのO、Sおよび/またはN原子を有する環式有機基を表し、芳香族の特性を与えるのに充分な数の非局在パイ電子を有し、2～14、好ましくは4または5の炭素原子を有する芳香族ヘテロ基、例えば2-、3-または4-ピリジル、2-または3-フリル、2-または3-チエニル、2-、4-または5-チアゾリル、2-、4-または5-ピリミジニル、2-ピラジニル、3-または4-ピリダジニル等を有する。好ましいヘテロアリール基は2-、3-、4-ピリジルである。

ヘテロ環式アルキルは上記定義のアルキル基を置換する複素環基を表し、例えば2-(3-ピペリジニル)-エチル、(2-ピペラジニル)-メチル、3-(2-モルホリニル)-プロピル、(3-チオモルホリニル)-メチル、(2-(4-ピリジル)-エチル、(3-ピリジル)-メチルまたは(2-チエニル)-メチルを表す。

#### 【0083】

好ましいA<sup>VI</sup>は-O-CO-NR<sup>1</sup><sub>VI</sub>、特に-C(=NH)-NR<sup>1</sup><sub>VI</sub>であり、m<sub>VI</sub>は1または2であり、n<sub>VI</sub>は0、1または2である。

他の好ましいA<sup>VI</sup>は-CO-NR<sup>1</sup><sub>VI</sub>、-O-、-CO-O-である。これらの化合物でR<sup>1</sup><sub>VI</sub>基は上記定義のものであり、側鎖は4-位置にあるのが好ましい。式VIの化合物のR<sup>1</sup><sub>VI</sub>基は水素、2-フェニルエチル、4-クロロフェニルメチル、4-メトキシフェニルメチル、4-トリフロロメチルフェニルメチル、4-ピリジルメチル、特に4-クロロフェニルメチルから選択するのが好ましい。存在する他のR<sup>1</sup><sub>VI</sub>基は水素原子またはメチル基であるのが好ましい。特に好ましい化合物はn<sub>VI</sub> およびm<sub>VI</sub>の各々が1で、A<sub>VI</sub>が酸素原子を表すものである。

R<sup>1</sup><sub>VI</sub>はアリールまたは-(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub><sub>VI</sub>-G<sup>VI</sup>であるのが好ましい (G<sup>VI</sup>はフェニル)。

R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>は一般式(A)で定義のものを表す。

化合物(A)の他のサブクラスはR<sup>1</sup><sub>VI</sub>がアリール基、ケト置換基を有するフェニ

( 77 )

特表2002-521463

ルを表し、 $R^{2}_{vI}$ 、 $n_{vI}$ 、 $m_{vI}$ および $A_{vI}$ が上記の意味を有する式 (VI) の化合物から成る。好ましい化合物は $n_{vI}$  および $m_{vI}$ の各々が1で、 $A_{vI}$ が酸素原子を表すものである。

【0084】

化合物VIの例は下記のものである：

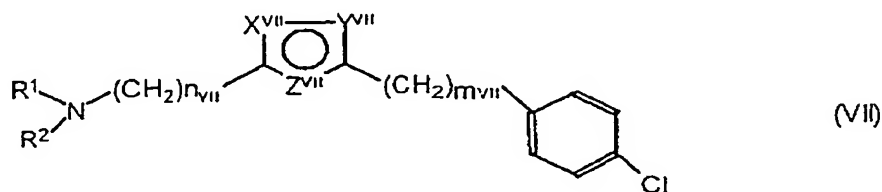
$\alpha$ -(アセチルフェノキシ)- $\alpha'$ -ピペリジノ-p-キシロール  
 $\alpha$ -(4-アセチルフェノキシ)- $\alpha'$ -(1-ピロリジニル)-p-キシロール  
 $\alpha$ -(3-フェニルプロポキシ)- $\alpha'$ -ピペリジノ-p-キシロール  
 $\alpha$ -(4-アセチルフェノキシ)- $\alpha'$ -(4-メチルピペリジノ)-p-キシロール  
 $\alpha$ -(4-アセチルフェノキシ)- $\alpha'$ -(3,5-cis-ジメチルピペリジノ)-p-キシロール  
 $\alpha$ -(4-アセチルフェノキシ)- $\alpha'$ -(3,5-トランス-ジメチルピペリジノ)-p-キシロール  
 $\alpha$ -(4-アセチルフェノキシ)- $\alpha'$ -(2-メチルピロリジノ)-p-キシロール  
 $\alpha$ -(4-シクロプロピルカルボニルフェノキシ)- $\alpha'$ -ピペリジノ-p-キシロール  
 $\alpha$ -(4-シクロプロピルカルボニルフェノキシ)- $\alpha'$ -(4-メチルピペリジノ)-p-キシロール  
 $\alpha$ -(4-シクロプロピルカルボニルフェノキシ)- $\alpha'$ -ピロリジノ-p-キシロール  
N-(4-クロロベンジル)-2-(4-ピペリジノメチル)フェニル-エタンアミジン

【0085】

本発明の第7の観点から、本発明の化合物(A)の他のサブクラスは、クリゼロウ達 (Bioorg. & Med. Chem. Lett., 6 (7), 833, 1996) が開示した化合物に類似した下記の式 (VII) を有する非イミダゾール化合物にある：

【0086】

【化93】





( 78 )

特表2002-521463

【 0 0 8 7 】

(ここで、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は一般式(A)で定義したもの、

X<sup>VII</sup>、Y<sup>VII</sup>およびZ<sup>VII</sup>は0、NまたはSを表し、互いに同一でも異なっていて  
もよく、

n<sub>VII</sub>は1～3であり、m<sub>VII</sub>は1または2である)n<sub>VII</sub>は好ましくは2または3であり、特に2で、m<sub>VII</sub>は好ましくは1である。

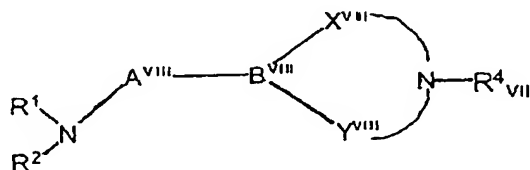
好ましい化合物はX<sup>VII</sup>が0で、Y<sup>VII</sup>およびZ<sup>VII</sup>が各々Nである1、2、4-オキサ  
ジアソリル基の場合である。

その例は実施例130に示されている。

本発明の第8の観点から、本発明化合物(A)の他のサブクラスはW0 95/06037に  
開示された化合物に類似した下記の式(VIII)を有するイミダゾール化合物にあ  
る：

【 0 0 8 8 】

【化94】



【 0 0 8 9 】

{ここで、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が一般式(A)で定義のものであり、A<sup>VIII</sup>は下記(1)～(7)の式のいずれかの基であり、(1) 式：(CH<sub>2</sub>)<sub>m<sub>VIII</sub></sub> (m<sub>VIII</sub>は0～9)、

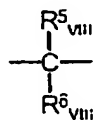
(2) 式：

【 0 0 9 0 】

【化95】

( 79 )

特表2002-521463



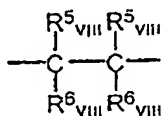
【0091】

(ここで、 $R^5_{VIII}$ は水素、(C1-C3) アルキル、アリール (C1-C3) アルキル、必要に応じて置換されていてもよいアリール、ヒドロキシル、(C1-C3) アルコキシ、ハロゲン、アミノ、シアノまたはニトロを表し、 $R^6_{VIII}$ は水素、(C1-C3) アルキル、アリール (C1-C3) アルキルまたは必要に応じて置換されていてもよいアリールを表す)

(3) 式:

【0092】

【化96】



(ここで、 $R^5_{VIII}$ と $R^6_{VIII}$ は上記定義のもの)

(4) 式:

【0093】

【化97】



【0094】

[B<sup>VIII</sup>が下記の式:

【0095】

【化98】



【0096】

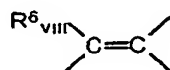
( 80 )

特表2002-521463

の場合には、A<sup>VIII</sup>とB<sup>VIII</sup>とが一緒になって下記の式を表す：

【0097】

【化99】



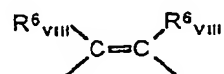
【0098】

(ここで、R<sup>6</sup><sub>VIII</sub>は上記定義のもの)

(5) 式：

【0099】

【化100】



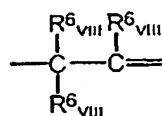
【0100】

(ここで、R<sup>6</sup><sub>VIII</sub>は上記定義のもの)

(6) 式：

【0101】

【化101】



【0102】

[B<sup>VIII</sup>が下記の式：

【0103】

【化102】



【0104】

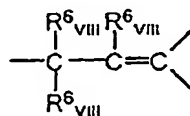
の場合には、A<sup>VIII</sup>とB<sup>VIII</sup>とが一緒になって下記の式を表す：

【0105】

( 81 )

特表2002-521463

【化103】



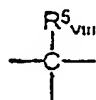
【0106】

(ここで、 $R^{6}_{VIII}$ は上記定義のもの)(7) 式:  $-(CH_2)_{x_{VIII}}-S-(CH_2)_{y_{VIII}}-$ (ここで、 $x_{VIII} + y_{VIII} = m_{VIII} - 1$ ) $B_{VIII}$ は下記(1)～(3)のいずれかであり:

(1) 式:

【0107】

【化104】



【0108】

(ここで、 $R^{5}_{VIII}$ は上記定義のもの)

(2) 式:

【0109】

【化105】



【0110】

[Aが下記の式:

【0111】

【化106】



( 82 )

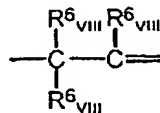
特表2002-521463

【0112】

または

【0113】

【化107】

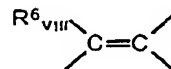


【0114】

の場合には、AとBが一緒になって下記の式のいずれか一つの基を表す：

【0115】

【化108】

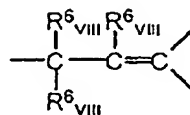


【0116】

または

【0117】

【化109】



【0118】

(ここで、 $\text{R}^6_{\text{VIII}}$ は上記定義のもの)

(3) 式：

【0119】

【化110】



【0120】

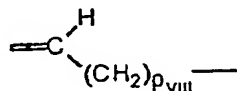
【 $\text{X}^{\text{VIII}}$ が下記の式：

( 83 )

特表2002-521463

【 0 1 2 1 】

【化 1 1 1】

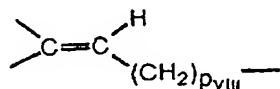


【 0 1 2 2 】

の場合には、B<sup>VIII</sup>とX<sup>VIII</sup>とが一緒になって下記の式を表す：

【 0 1 2 3 】

【化 1 1 2】



【 0 1 2 4 】

(ここで、 $p_{\text{VIII}} = 1 \sim 3$ ) ]

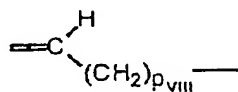
X<sup>VIII</sup>は下記一般に(1)～(4)のいずれかであり：

(1) 式：  $(\text{CH}_2)_{n_{\text{VIII}}}$  の基 (ここで、 $n_{\text{VIII}} = 2 \sim 4$ )

(2) 式：

【 0 1 2 5 】

【化 1 1 3】



【 0 1 2 6 】

[B<sup>VIII</sup>が下記の式：

【 0 1 2 7 】

【化 1 1 4】



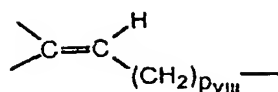
の場合には、X<sup>VIII</sup>とB<sup>VIII</sup>とが一緒になって下記の式を表す：

( 84 )

特表2002-521463

【 0 1 2 8 】

【化 1 1 5】



【 0 1 2 9 】

(ここで、 $p_{\text{VIII}} = 1 \sim 3$ ) ]

(3) 2つの水素 (1つは炭素上、他の1つは窒素上)、または

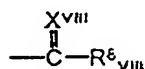
(4) 一つは炭素原子上の水素で、他は窒素原子上の $R^7_{\text{VIII}}$ 基 (ここで、 $R^7_{\text{VIII}}$ は水素、(C1-C10) アルキル、アリール (C1-C10) アルキルまたはアリー  
ルを表す (アリールは必要に応じて置換されていてもよい)

$Y^{\text{VIII}}$ は式  $(\text{CH}_2)_{k_{\text{VIII}}}$ の基であり (ここで、 $k_{\text{VIII}}$ は0-2)、

$R^4_{\text{VIII}}$ は水素、(C1-C10) アルキル、(C1-C3) アルキルスルホンアミド  
ー、アリール (C1-C10) アルキル、アリール (アリールは必要に応じて置換さ  
れていてもよい) または下記の式の基を表す：

【 0 1 3 0 】

【化 1 1 6】

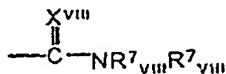


【 0 1 3 1 】

または

【 0 1 3 2 】

【化 1 1 7】



【 0 1 3 3 】

(ここで、

$X^{\text{VIII}}$ はO、SまたはNHを表し、

$R^7_{\text{VIII}}$ は上記定義のものであり、

( 85 )

特表2002-521463

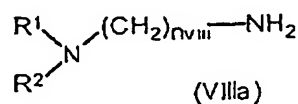
$R^8_{VIII}$ は(C1-C10)アルキル、アリール(C1-C10)アルキルまたはアリール  
(アリールは必要に応じて置換されていてもよい)を表す)、  
(アリールはフェニル、置換されたフェニル、ナフチル置換されたナフチルピリ  
ジルである) }

上記の本発明化合物は直鎖および環構造の両方の化合物から成る。

直鎖の化合物の例は下記である：

【0134】

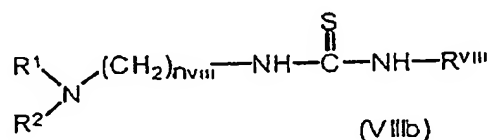
【化118】



または

【0135】

【化119】



【0136】

$R^1$ および $R^2$ は一般式(A)で上記定義のものである。

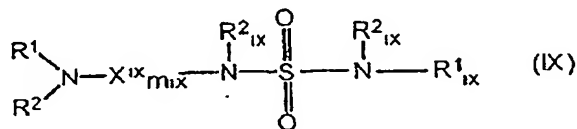
化合物(VIII)の例は実施例132と169に記載されている。

本発明の第9の観点から、本発明化合物(A)の一つのサブクラスはW0 97/29092

に記載されている化合物に類似した下記の式(IX)を有する化合物である：

【0137】

【化120】





( 86 )

特表2002-521463

## 【0138】

[ここで、

R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>は一般式(A)で定義のものを表し、

R<sup>1</sup><sub>IX</sub>はC4～C20ヒドロカルビル基であり（その一つまたは複数の水素原子がハロゲンで置換されていてもよく、4以下の炭素原子[特0～3の炭素原子]が酸素、窒素または硫黄原子で置換されていてもよい。ただし、R<sup>1</sup><sub>IX</sub>は-O-O-基を含まない）、

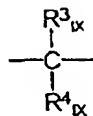
R<sup>2</sup><sub>IX</sub>は互いに同一でも異なってもよく、HまたはC1～C15ヒドロカルビル基であり（その一つまたは複数の水素原子はハロゲンで置換されていてもよく、3以下の炭素原子は酸素、窒素または硫黄原子で置換されていてもよい。ただし、R<sup>2</sup><sub>IX</sub>は-O-O-基を含まない）、

m<sub>IX</sub>は1～15（好ましくは1～10、さらに好ましくは3～10、例えば4～9）であり、

各X<sup>IX</sup>基は互いに独立して下記の基：

## 【0139】

【化121】



## 【0140】

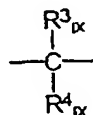
であるか、一つのX<sup>IX</sup>基が-N(R<sup>4</sup><sub>IX</sub>)-、-O-または-S-であり（ただし、X<sup>IX</sup>基は-NR<sup>2</sup><sub>IX</sub>基に隣接することはない）且つ残りのX<sup>IX</sup>基がそれと独立して下記の基である：

## 【0141】

【化122】

( 87 )

特表2002-521463



## 【0142】

(ここで、 $R^3_{IX}$  はH、C1～C6アルキル、C2～C6アルケニル、 $-CO_2R^5_{IX}$ 、 $-CON(R^5_{IX})_2$ 、 $-CR^5_{IX2}OR^6_{IX}$ または $-OR^5_{IX}$ である(ここで、 $R^5_{IX}$ および $R^6_{IX}$ はHまたはC1～C3アルキルであり、 $R^4_{IX}$ はHまたはC1～C6アルキルである))]

## 【0143】

用語「ヒドロカルビル」は炭素と水素から成る一価の基を表す。従って、ヒドロカルビル基にはアルキル、アルケニル、アルキニル基(直鎖および分岐鎖の両方の形)、シクロアルキル(ポリシクロアルキルを含む)、シクロアルケニル、アリール基、これらの組み合わせ、例えばアルキルアリール、アルケニルアリール、アルキニルアリール、シクロアルキルアリール、シクロアルケニルアリール基が含まれる。

「炭素環式」の用語はここでは一つ以上の閉じた鎖または環から成る完全に炭素原子から成る基にたいして用いられる。この基には脂環式基(例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アダマンチル)、アルキルとシクロアルキル部分とを含む基(例えばアダマンタンメチル)、芳香族基(フェニル、ナフチル、インダニル、フルオレニル、(1,2,3,4)-テトラヒドロナフチル、インデニル、イソインデニル)が含まれる。

## 【0144】

用語「アリール」は上記を含む芳香族炭素環基を意味する。

置換された炭素環基(例えば、置換したフェニル)または置換された複素環基に関しては、置換基の総計は1～3であるのが好ましく、C1～C6アルキル、C1～C6アルコキシ、C1～C6アルキルチオ、カルボキシ、C1～C6カルボアルコキシ、ニトロ、トリハロメチル、ヒドロキシ、アミノ、C1～C6アルキルアミノ、ジ(C1～C6アルキル)アミノ、アリール、C1～C6アルキルアリール、ハロ、スルファモイルおよびシアノが含まれる。

( 88 )

特表2002-521463

用語「ハロゲン」は弗素、塩素、臭素、沃素のいずれかを表すのに用いられる。

好ましい  $R^{2}_{IX}$  は H、C1～C6アルキル、C1～C6シクロアルキル、C1～C6ヒドロキシアルキル、C1～C6アルキルヒドロキシアルキル、アリールC1～C6アルキル、置換されたアリールC1～C6アルキルから選ばれる。 $R^{2}_{IX}$  の例は H または C1～C3アルキルである。

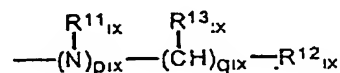
一つの実施例では  $-X^{1x}_{mIX}-$  が C1～C8アルキレン基（例えばブチレン基）である。

$R^{1}_{IX}$  にはアリール-含有基（例えばフェニル、置換されたフェニル、ナフチル、置換されたナフチル）、（シクロアルキル）アルキル基（例えばシクロヘキシルプロピル、アダマンチルプロピル）が含まれる。

$R^{1}_{IX}$  は下記の式であるのが好ましい：

【0145】

【化123】



【0146】

（ここで、

$p_{IX}$  は 0 または 1 であり、

$R^{11}_{IX}$  は H または C1～C3アルキルであり、

$q_{IX}$  は 0～4 であり、

$R^{12}_{IX}$  はカルボキシル基、置換された炭素環、複素環式基、置換された複素環基であり、

$R^{13}_{IX}$  は H、C1～C6アルキル、C1～C6シクロアルキル、C1～C6ヒドロキシアルキル、C1～C6アルキルヒドロキシアルキル、アリールC1～C6アルキル、置換されたアリールC1～C6アルキルを表す）

好ましい  $R^{13}_{IX}$  は水素である。

好ましい化合物（IX）は  $R^{1}_{IX}$  が  $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{Ph}$  基で、Ph が置換されたフェニルを表すものである。

( 89 )

特表2002-521463

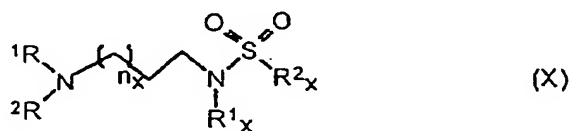
$R^1$ と $R^2$ は一般式(A)で定義のものを表し、

この実施例は化合物173である。

本発明の第10の観点から、本発明化合物(A)の他のサブクラスはWolin 達, (Bioorg. & Med. Chem. Lett., 8, 2157 (1998))が開示した化合物に類似した下記の式(X)を有する化合物である:

【0147】

【化124】



【0148】

(ここで、

$R^1$ と $R^2$ は一般式(A)で定義のものを表し、

$R^{1x}$ はHまたはCH<sub>3</sub>であり、

$R^{2x}$ は必要に応じてハロゲン原子、好ましくは塩素、(C1-C4)アルキル、(C1-C4)アルコキシ、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>で置換されていてもよいフェニルまたは必要に応じて上記置換基で置換されたCH<sub>2</sub>-フェニルから選択され、

$n_x$ は0~3である)

$n_x$ は好ましくは1である。 $R^2$ は好ましくはフェニル基、特に置換フェニル基である。好ましい $R^1$ と $R^2$ は一般式(A)で定義のものである。

化合物(X)の例は化合物174である。

本発明の第11の観点から、本発明はW0 96/38142に開示の化合物に類似した非イミダゾール化合物にある。

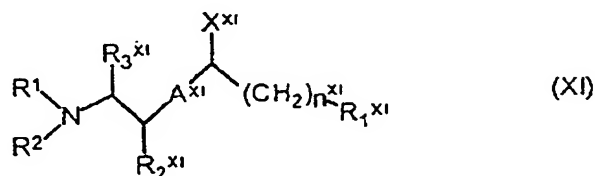
従って、本発明化合物(A)の他のサブクラスは下記の式(X1)を有する化合物にある:

【0149】

【化125】

( 90 )

特表2002-521463



【 0 1 5 0 】

(ここで、

R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>は一般式(A)で定義のものを表し、

A<sup>XI</sup>は-NHCO-、-N(CH<sub>3</sub>)-CO-、-NHCH<sub>2</sub>-、-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-、-CH=CH-、-COCH<sub>2</sub>-、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH(OH)CH<sub>2</sub>-または-C=C-であり、

X<sup>XI</sup>はH、CH<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(CH<sub>3</sub>)-、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、OH、OCH<sub>3</sub>またはSHであり、

R<sub>2</sub><sup>XI</sup>は水素、メチルまたはエチル基であり、

R<sub>3</sub><sup>XI</sup>は水素、メチルまたはエチル基であり、

n<sup>XI</sup>は0、1、2、3、4、5または6であり、

R<sub>1</sub><sup>XI</sup>はC3~C8シクロアルキル、フェニルまたは置換フェニル、デカヒドロナフタレンおよびオクタヒドロインデンから成る群の中から選択され、

X<sup>XI</sup>がO、SまたはSO<sub>2</sub>の場合には、R<sub>1</sub><sup>XI</sup>とX<sup>XI</sup>とが一緒になって5,6-または6,6-飽和二環構造を形成することもできる)

【 0 1 5 1 】

式 (XI) の好ましい化合物は以下のものである：

A<sup>XI</sup>が-NHCO-、-N(CH<sub>3</sub>)-CO-、-NHCH<sub>2</sub>-、-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-、-CH=CH-、-COCH<sub>2</sub>-、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH(OH)CH<sub>2</sub>-または-C=C-で、

X<sup>XI</sup>がH、CH<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(CH<sub>3</sub>)-、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、OH、OCH<sub>3</sub>またはSHで、

R<sub>2</sub><sup>XI</sup>が水素、メチルまたはエチル基で、

R<sub>3</sub><sup>XI</sup>が水素、メチルまたはエチル基で、

n<sup>XI</sup>が0、1、2、3、4、5または6で、

R<sub>1</sub><sup>XI</sup>が (a) C3~C8シクロアルキル、(b) フェニルまたは置換フェニル、(d) 複素環式基、(e) デカヒドロナフタレンおよび(f) オクタヒドロインデンから成る群の中から選択され、

X<sup>XI</sup>がO、SまたはSO<sub>2</sub>の場合には、R<sub>1</sub><sup>XI</sup>とX<sup>XI</sup>とが一緒になって5,6-または6,

( 91 )

特表2002-521463

6-飽和二環構造を形成する場合である。

【 0 1 5 2 】

さらに好ましい本発明化合物は下記のものである：

$A^{XI}$ が $-NHCH_2-$ 、 $-N(CH_3)-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-COCH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(OH)CH_2-$ ま

たは $-C=C-$ で、

$X^{XI}$ がH、 $CH_3$ 、 $NH_2$ 、 $NH(CH_2N(CH_3)_2)$ 、OH、 $OCH_3$ またはSHで、

$R_2^{XI}$ が水素、メチルまたはエチル基で、

$R_3^{XI}$ が水素、メチルまたはエチル基で、

$n^{XI}$ が0、1、2、3、4、5または6で、

$R_1^{XI}$ が (a) C3～C8シクロアルキル、(b) フェニルまたは置換フェニル、(d) 複素環式基、(e) デカヒドロナフタレンおよび(f) オクタヒドロインデンから成る群の中から選択されか、

$X^{XI}$ が0、Sまたは $SO_2$ の場合には、 $R_1^{XI}$ と $X^{XI}$ とが一緒になって5, 6-または6,

6-飽和二環構造を形成する場合である。

【 0 1 5 3 】

最も好ましい本発明化合物は下記のものである：

$A^{XI}$ が $-CH=CH$ または $-C=C-$ で、

$X^{XI}$ がH、 $CH_3$ または $NH_2$ で、

$R_2^{XI}$ および $R_3^{XI}$ が水素で、

$n^{XI}$ が0、1、2、3で、

$R_1^{XI}$ が (a) C3～C8シクロアルキル、(b) フェニルまたは置換フェニル、(d) 複素環式基、(e) デカヒドロナフタレンおよび(f) オクタヒドロインデンから成る群の中から選択されか、

$X^{XI}$ が0、Sまたは $SO_2$ の場合には、 $R_1^{XI}$ と $X^{XI}$ とが一緒になって5, 6-または6,

6-飽和二環構造を形成する場合である。

【 0 1 5 4 】

用語「置換したフェニル」は例えばアルキル、ハロゲン、アミノ、メトキシ、シアノ基のような一つ以上の基によって置換されたフェニル基を意味する。

用語「アルキル」は直鎖または分岐鎖の基を意味し、アルキル基の代表例はメ

( 92 )

特表2002-521463

チル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチルである。

好ましい化合物 (XI) は  $A^{XI}$  が  $-CH=CH$  または  $-C=C-$  で、 $X^{XI}$ 、 $R_2^{XI}$  および  $R_3^{XI}$  が水素で、 $n^{XI}$  が 1 で、 $R_1^{XI}$  が C3~C8 シクロアルキルであるかである。

$R^1$  と  $R^2$  は一般式 (A) で定義のものを表すのが好ましい。

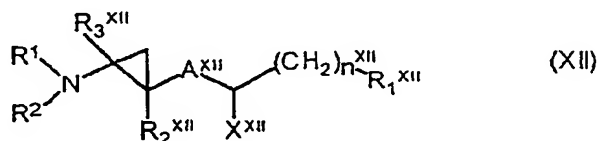
この化合物の代表例は化合物 177、178 または 179 である。

本発明の第12の観点から、本発明は W0 96/38141 に開示の化合物の類似した非イミダゾール化合物に関するものである。

従って、本発明は下記の式 (XII) を有する化合物にある：

【 0 1 5 5 】

【化 1 2 6】



【 0 1 5 6 】

(ここで、

$R^1$  と  $R^2$  は一般式 (A) で定義のものを表し、

$R_2^{XII}$  は水素、メチルまたはエチル基を表し、

$n^{XII}$  は 0、1、2、3、4、5 または 6 であり、

$R_1^{XII}$  は (a) C3~C8 シクロアルキル、(b) 一つ以上の基で置換されていてもよいフェニル (置換基が例えばハロゲン、低級アルキル、シクロアルキル、トリフロロメチル、アリール、アルコキシ、 $\alpha$ -アルキルオキシアルキル、アリールオキシ、ニトロ、フォルミル、アルカノイル、アロイル、アリールアルカノイル、アミノ、カルボキシアミド、シアノ、アルキルオキシイミノ、アルキルアルコキシイミノ、アリールオキシイミノ、 $\alpha$ -ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルキニル、スルファミド、スルファモイル、スルホンアミド、カルボアミド、カーボシクロアルキル、アルキルカルボニルアルキルオニル、カルボニルアルコキシ、アリールアルキル、オキシム基原子等を表すか、それが結合しているフェニル環

( 93 )

特表2002-521463

と一緒に5-または6-員環の飽和または不飽和環またベンゼン環を作ることもできる)、(c)アルキル、(d)複素環基、(e)デカヒドロナフタレン、(f)オクタヒドロインデンから選択される、

ただし、

$X^{XII}$ がHである場合には、 $A^{XIII}$ は $-CH_2CH_2-$ 、 $-COCH_2-$ 、 $-CONH-$ 、 $-CON(CH_3)-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C=C-$ 、 $-CH_2-NH-$ 、 $-CH_2-N(CH_3)-$ 、 $-CH(OH)CH_2-$ 、 $-NH-CH_2-$ 、 $-N(CH_3)-CH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2S-$ または $-NHC(=O)-$ を表すことができ、

$X^{XII}$ が $NH_2$ 、 $NH(CH_3)$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $OH$ 、 $OCH_3$ 、 $CH_3$ 、 $SH$ または $SCH_3$ である場合には、 $A^{XIII}$ は $-NHC(=O)-$ 、 $-N(CH_3)-C(=O)-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-N(CH_3)-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-COCH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(OH)CH_2-$ または $-C=C-$ を表すことができ、

$R^{XII}$ および $X^{XII}$ と一緒に5,6または6,6-二環構造を示す場合には、 $X^{XIII}$ は $NH$ 、 $O$ または $S$ でもよい。

【0157】

用語「アルキル」は飽和炭化水素から1つの水素原子を除いて得られる直鎖または分岐鎖基を意味する。アルキル基の代表例はメチル、エチル、n-pプロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル等である。

用語「置換したフェニル」は一つ以上の基、例えばアルキル、ハロゲン、アミノ、メトキシ、シアノ基で置換されたフェニル基を意味する。

用語「二環式アルキル」はアルキル基に結合している2つの環構造を有する有機化合物を意味する。同じ種類の環であってもなくてもよく、環は一つ以上の基によって置換されていてもよい。代表的な二環式アルキル基はアダマンチル、デカヒドロナフタレン、ノルボルナンである。

$NR^1R^2$ に結合したシクロプロパンはトランス配置であるのが好ましい。

【0158】

一般式(XII)の好ましい本発明化合物は下記ものである：

$A^{XII}$ が $-CONH-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-NHC(=O)-$ または $-C=C-$ で、

$X^{XII}$ がHまたは $NH_2$ で、

$R_2^{XII}$ および $R_3^{XII}$ がHで、

$n^{XII}$ が0、1、2、3で、



( 94 )

特表2002-521463

$R_1^{XII}$ がシクロヘキシル、フェニルまたは置換されたフェニルであるもの。

一般式 (XII) の化合物では特に下記ものが好ましい：

$A^{XII}$ が $-CH=CH-$ または $-C=C-$ で、

$R_2^{XII}$ 、 $R_3^{XII}$ および $X^{XII}$ がHで、

$n^{XII}$ が1で、

$R_1^{XII}$ がアルキルであるもの。

$R^1$ と $R^2$ は一般式(A)で定義のものを表すのが好ましい。

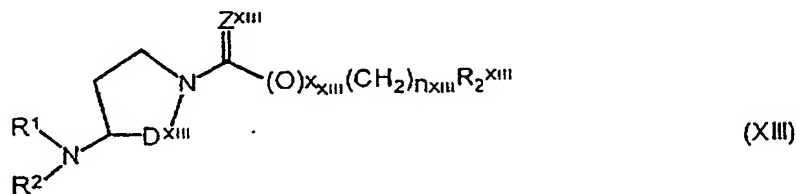
化合物 (XII) の代表例は化合物180である。

本発明の第13の観点から、本発明はW0 95/11894に開示の化合物に類似した非イミダゾール化合物を対象にする。

従って、本発明化合物(A)の他のサブクラスは下記の式 (XIII) を有する化合物から成る：

【0159】

【化127】



【0160】

(ここで、

$R^1$ と $R^2$ は一般式(A)で定義のものを表し、

$D^{XIII}$ は $CH_2$ または $CH_2-CH_2$ をであり、

$Z^{XIII}$ は硫黄 (S) または酸素 (O)、好ましくはOを表し、

$X^{XIII}$ は0または1であり、

$n^{XIII}$ は0~6の整数であり、

$R_2^{XIII}$ は約20までの炭素原子を有する置換された未置換の直鎖または分岐したアルキル基、単環式または二環式部分を含む約20までの炭素原子を有する置換されたまたは未置換の炭素環式基、約20までの炭素原子を有する置換されえまた

は未置換のアリール基、これらの基を組み合わせたものまたは塩を表し、置換基はハロゲン原子、低級アルキル、シクロアルキル、トリフロロメチル、アリール、アルコキシ、 $\alpha$ -アルキルオキシアルキル、アリールオキシ、ニトロ、フォルミル、アルカノイル、アロイル、アリールアルカノイル、アミノ、カルボキシアミド、シアノ、アルキルオキシイミノ、アルキルアルコキシイミド、アリールオキシイミド、 $\alpha$ -ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルキニル、スルホアミド、スルファモイル、スルホンアミド、カルボアミド、カルボニルシクロアルキル、アルキルカルボニルアルキル、カルボアルコキシ、アリールアルキル、オキシム基であるか、それが結合されたフェニル環の炭素原子と一緒に5-または6-員環の飽和または不飽和の環またベンゼン環を形成することができる)

#### 【0161】

一つの実施例では $R_2^{XII}$ は2置換のメチル、例えばジシクロヘキシルメチル( $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_{11})_2$ )、ジフェニルメチル( $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ )等にすることができるが、これに制限されない。 $R_2^{XII}$ がtert-ブチル、シクロヘキシルまたはジシクロヘキシルメチルの場合には、 $X_{XIII}$ または $n_{XIII}$ は0であってはならない。 $R_2^{XII}$ がアダマンタンの場合には、 $X_{XIII}$ と $n_{XIII}$ の合計は1以上でなければならない。

一つの好ましい実施例では、 $D^{XII}$ が $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ で、ピペリジン環構造になる。しかし、 $D^{XII}$ が $\text{CH}_2$ で、ピロリジン環構造でもよい。他の実施例では、 $D^{XII}$ が $(\text{CH}_2)_3$ で、シクロヘプトイミド(1つの窒素を有する7員環のヘテロ環)である。

本発明の一つの実施例では、アミドまたはカルバミン酸エステル基に結合したテトラメチレン基が用いられる。アミドまたはカルバミン酸エステルには直鎖アルキル基を介して環式アルキルまたはアリール基が結合しているのが好ましい。一つの実施例ではテトラメチレンシクロブタン(シクロヘキシルブチル)がアミドに結合している。疎水性のアルキルおよびアリール基を記載したが、当業者は本発明では多くの疎水基を用いることができるということは理解できよう。これらの基は本発明の範囲内である。

#### 【0162】

従って、 $R_2^{XII}$ は一つ以上の大きな置換基であることができる。既に述べたよ

うに、本発明の好ましい態様では $n_{XIII}$ を増加させることによってピペリジル上のアミドまたはカルバミン酸エステル基から大きな置換基は除去されている。一実施例では、 $R_2^{XII}$ は $CHR_3^{XII}R_4^{XII}$ である。ここで、 $n_{XIII}$ は3または4で、 $R_3^{XII}$ および $R_4^{XII}$ はシクロヘキシル、フェニル等である。 $R_3^{XII}$ および $R_4^{XII}$ は同じ基または異なる基でよい。別の実施例では $R_2^{XII}$ はデカリンまたはアダマントン等である。 $R_2^{XII}$ がアダマントンの場合、 $n_{XIII}$ は1より大きいのが好ましい。しかし、 $X_{XIII}$ と $n_{XIII}$ の合計は1より大きくなければならない。

炭素原子数が約20までの直鎖または分岐鎖のアルキル基という用語は任意の置換したまたは未置換の非環式炭素含有化合物を意味し、アルカン、アルケン、アルキンを含む。アルキル基の例は低級アルキル（例えばメチル、エチル、 $n$ プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソブチルまたはtert-ブチル）；高級アルキル（例えばオクチル、ノニル、デシルなど）；低級アルキレン（例えばエチレン、プロピレン、プロピリデン、ブチレン、ブチリデン等である。当業者は多くの直鎖および分枝アルキル基を知っており、それらは本発明の範囲に入る。

### 【0163】

更に、この種のアルキル基は多様な置換基を含むことができ、一つ以上の水素原子を官能基で置換することができる。官能基にはヒドロキシル、アミノ、カルボキシル、アミド、エステル、エーテル、ハロゲン（弗素、塩素、臭素、沃素）が含まれるが、これに限定されるものではない。

炭素原子数が約20までの置換されたまたは未置換の炭素環式基という用語は環式の炭素含有化合物を意味し、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチルを含むが、これらに限定されるものではない。この種の環式基は多様な置換基を含むことができ、一つ以上の水素原子を官能基で置換できる。この官能基は上記のもの、低級アルキル基を含む。本発明の環式基はヘテロ原子を含むことができる。例えば、一つの実施例では $R_2^{XII}$ はシクロヘキサノールである。

置換されたまたは未置換のアリール基とは共役二重結合を有する、特に6つまたは偶数のパイ電子を有する炭化水素環を意味する。アリール基の例はフェニル、ナフチル、アニシル、トルイル、キシレニル等を含むが、これに限定されるも

( 97 )

特表2002-521463

のではない。本発明ではアリールがヘテロアリール（例えばピリミジンまたはチオフェン）を含む。これらのアリール基は任意の官能基で置換されていてもよい。置換したアルキル基および炭素環式基に関して上記した官能基のほかに、アリール基の官能基はニトロ基でもよい。

## 【0164】

既に述べたように、 $R_2^{XII}$ はアルキル、炭素環式またはアリール基の組み合わせたもの、例えば1-シクロヘキシルプロピル、ベンジルシクロヘキシルメチル、2-シクロヘキシルプロピル、2,2-メチルシクロヘキシルプロピル、2,2-メチルフェニルプロピル、2,2-メチルフェニルブチルでもよい。

一つの実施例では、 $R_2$ がシクロヘキサンで、 $n_{XIII}$ が4-シクロヘキシルバレイルを表す。他の実施例では、 $R_2^{XII}$ はシンナモイルを表す。

特に好ましいアール化合物 (XIII) は、 $Z^{XII}$ が酸素原子で、あると。そこにおいて、 $X_{XIII}$ が0または1で、 $n_{XIII}$ が0~6の整数のものである。より好ましくは、 $n_{XIII}$ が3-6で、最も好ましくは $n_{XIII}$ が4で $R_2^{XII}$ が上記定義のものである。 $R_2^{XII}$ の好ましいアルキル基の例はシクロペンチル、シクロヘキシル、アダマンタンメチレン、ジシクロヘキシルメチル、デカニル、1-ブチリル等を含むが、これらに限定されるものではない。好ましいアリールおよび置換されたアリール基の例はフェニル、アリールシクロヘキシルメチルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

$R^1$ と $R^2$ は一般式(A)で定義のものを表すのが好ましい。

この化合物の代表例は化合物123と176である。

本発明の第14の観点から、本発明はW0 93/12107に開示された化合物に類似した化合物にある。

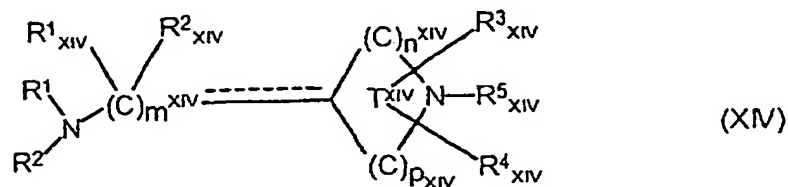
従って、本発明化合物(A)の別のサブクラスは下記の式(XIV)を有する化合物である：

## 【0165】

## 【化128】

( 98 )

特表2002-521463



【 0 1 6 6 】

(ここで、

 $R^1$ と $R^2$ は一般式(A)で定義のものを表し、(A)  $m_{xiv}$ は1または2の整数であり、(B)  $n_{xiv}$ および $p_{xiv}$ は互いに独立して0、1、2、3と4の中から選択され、 $n_{xiv}$ と $p_{xiv}$ との合計は4であり、 $T_{xiv}$ は6-員環であり、(C)  $R^3_{xiv}$ および $R^4_{xiv}$ は互いに独立して $T_{xiv}$ 環の同じまたは異なる炭素原子に結合し、 $T_{xiv}$ 環中には $R^3_{xiv}$ および $R^4_{xiv}$ は一つだけ存在し、 $R^1_{xiv}$ 、 $R^2_{xiv}$ 、 $R^3_{xiv}$ および $R^4_{xiv}$ の各々は下記(1)～(3)から成る群の中から選択し：

(1) H、

(2) C1～C6アルキル、

(3)  $-(CH_2)_{q_{xiv}}-R^6_{xiv}$ [ここで、 $q_{xiv}$ は1～7の整数であり、 $R^6_{xiv}$ はフェニル、置換されたフェニル、 $-OR^7_{xiv}$ 、 $-C(0)OR^7_{xiv}$ 、 $-C(0)R^7_{xiv}$ 、 $-OC(0)R^7_{xiv}$ 、 $-C(0)NR^7_{xiv}R^8_{xiv}$ 、CN、 $-SR^7_{xiv}$  から選択され(ここで、 $R^7_{xiv}$ および $R^8_{xiv}$ は以下で定義のも

のであり、置換されたフェニルの置換基は互いに独立して-OH、-O-(C1～C6)アル

キル、ハロゲン、C1～C6アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ から成る群の中から選択さ

れ、置換されたフェニルは1～3の置換基を含む) ]

【 0 1 6 7 】

(D)  $R^5_{xiv}$  は下記(1)～(9)から成る群の中から選択し：

(1) H、

(2) C1～C20アルキル、

(3) C3～C6シクロアルキル、

(4)  $-C(0)OR^7_{xiv}$ 、(ここで、 $R^7_{xiv}$ はHでないことを除いて上記 $R^7_{xiv}$ と

( 99 )

特表2002-521463

同じものを意味する)、

(5)  $-\text{C}(0)\text{R}^7_{\text{XIV}}$ 、

(6)  $-\text{C}(0)\text{NR}^7_{\text{XIV}}\text{R}^8_{\text{XIV}}$ 、

(7) アリル、

(8) プロバラギル、

(9)  $-(\text{CH}_2)_q-\text{R}^6_{\text{XIV}}$  (ここで、 $q_{\text{XIV}}$ および $\text{R}^6_{\text{XIV}}$ は上記定義のものであり、 $q_{\text{XIV}}$ は1であり、 $\text{R}^6_{\text{XIV}}$ はOHまたはSHではない)、

(E)  $\text{R}^7_{\text{XIV}}$ および $\text{R}^8_{\text{XIV}}$ は各々互いに独立してH、C1～C6アルキル、C3～C6シクロアルキルの中から選択される)

(F) 点線 (-----) は、 $m_{\text{XIV}}$ が1である場合、 $n_{\text{XIV}}$ が0でない場合場合、 $p$ が0でない場合 (すなわち、環の窒素が二重結合を有している炭素原子へ直接結合していない場合) には必要に応じて存在する二重結合で、この二重結合が存在するときには $\text{R}^2_{\text{XIV}}$ は存在しない、

(G)  $m_{\text{XIV}}$ が2の場合には各 $\text{R}^1_{\text{XIV}}$ は各 $m_{\text{XIV}}$ に対して同一か異なった置換基で、各 $\text{R}^2_{\text{XIV}}$ は各 $m_{\text{XIV}}$ に対して同一か異なった置換基で、 $\text{R}^1_{\text{XIV}}$ および各 $\text{R}^2_{\text{XIV}}$ の少なくとも二つはHである。

#### 【 0 1 6 8 】

当業者には、 $-(\text{C})n_{\text{XIV}}-$ と $-(\text{C})p_{\text{XIV}}-$ 基上の各置換の総数は2であり、この置換基は水素、 $\text{R}^3_{\text{XIV}}$  および $\text{R}^4_{\text{XIV}}$  の中から選ばれ、 $\text{T}_{\text{XIV}}$ 環中には全体で単一の $\text{R}^3_{\text{XIV}}$  と単一の $\text{R}^4_{\text{XIV}}$ だけが存在するという事は理解できよう。

特に断らない限り、以下の用語は以下の意味を有する：

「アルキル」 1～20の炭素原子を有する直鎖または分岐した飽和した炭化水素鎖を表す。

「シクロアルキル」 1～3の炭素原子を有する飽和した炭素環を表す。

「ハロゲン (ハロ)」 フルオロ、クロロ、ブロモまたは沃素を表す。

#### 【 0 1 6 9 】

好ましい式 (XIV) の化合物は $m$ が1で、 $\text{R}^5_{\text{XIV}}$  がHまたはC1～C15アルキルで、 $\text{R}^1_{\text{XIV}}$  および $\text{R}^4_{\text{XIV}}$  がH、C1～C6アルキル、 $-(\text{CH}_2)_{q_{\text{XIV}}}-\text{R}^6_{\text{XIV}}$  の中から選択される ( $\text{R}^6_{\text{XIV}}$  はフェニル) 場合である。最も好ましい化合物は $\text{R}^5_{\text{XIV}}$  がHまたはC1

( 100 )

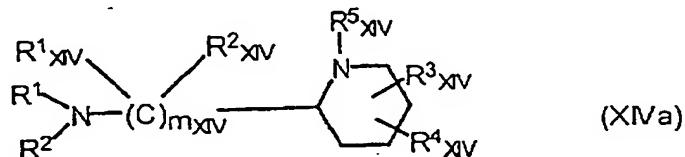
特表2002-521463

～C5アルキル(特にHまたはメチル)で、 $R^3_{XIV}$  および  $R^4_{XIV}$  がHまたはメチルから選択される場合である。

本発明の代表者化合物は下記の式の化合物である：

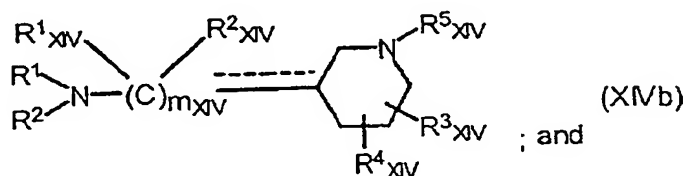
【 0 1 7 0 】

【化 1 2 9】



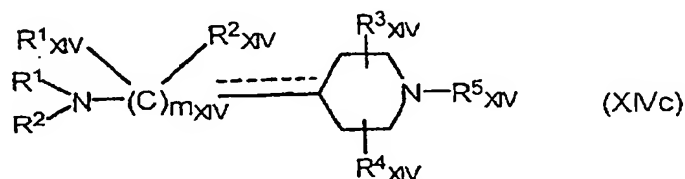
【 0 1 7 1 】

【化 1 3 0】



【 0 1 7 2 】

【化 1 3 1】



【 0 1 7 3 】

(ここで、

$R^5_{XIV}$ は好ましくはHまたは $CH_3$ であり、 $R^3_{XIV}$ および $R^4_{XIV}$ は好ましくはHである)

$R^1$ と $R^2$ は一般式(A)で定義のものを表す。

本発明の第15の観点から、本発明はW0 93/12108に開示された化合物に類似した化合物を対象とする。

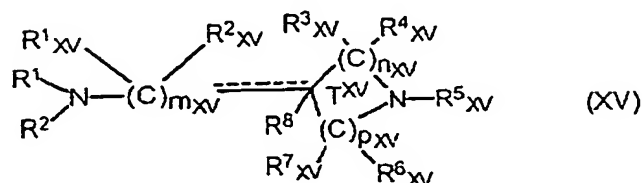
従って、本発明は下記の式 (XV) を有する化合物に関するものである：

( 101 )

特表2002-521463

【 0 1 7 4 】

【 化 1 3 2 】



【 0 1 7 5 】

(ここで、

R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>は一般式(A)で定義のものを表し、(A) m<sub>xv</sub>は0、1、2から選択される整数であり、(B) n<sub>xv</sub>とp<sub>xv</sub>は0、1、2と3から選択される互いに独立した整数であり、n<sub>xv</sub>とp<sub>xv</sub>の合計は2または3であり、n<sub>xv</sub>とp<sub>xv</sub>の合計が2の場合にはT<sub>xv</sub>は4-員環であり、n<sub>xv</sub>とp<sub>xv</sub>の合計が3の場合にはT<sub>xv</sub>は5-員環であり、(C) R<sup>1</sup><sub>xv</sub>、R<sup>2</sup><sub>xv</sub>、R<sup>3</sup><sub>xv</sub>、R<sup>4</sup><sub>xv</sub>、R<sup>5</sup><sub>xv</sub>、R<sup>6</sup><sub>xv</sub>、R<sup>7</sup><sub>xv</sub>、R<sup>8</sup><sub>xv</sub>の各々は下記

の(1)～(4)の中から互いに独立して選択され：

- (1) H、
- (2) C1～C6アルキル、
- (3) C3～C6シクロアルキル、
- (4) -(CH<sub>2</sub>)<sub>qxv</sub>-R<sup>9</sup><sub>xv</sub>

(ここで、q<sub>xv</sub>は1～7であり、R<sup>9</sup><sub>xv</sub>はフェニル、置換されたフェニル、-OR<sup>10</sup><sub>xv</sub>、-C(O)OR<sup>10</sup><sub>xv</sub>、-C(O)R<sup>10</sup><sub>xv</sub>、-OC(O)R<sup>10</sup><sub>xv</sub>、-C(O)NR<sup>10</sup><sub>xv</sub>R<sup>11</sup><sub>xv</sub>、-CNおよび-SR<sup>10</sup><sub>xv</sub>から成る群の中から選択され、R<sup>10</sup><sub>xv</sub>およびR<sup>11</sup><sub>xv</sub>は下記で定義のものであり、置換されたフェニルの置換基は-OH、-O-(C1～C6アルキル)、ハロゲン、C1～C6アルキル、-CF<sub>3</sub>、-CNおよび-NO<sub>2</sub>から成る群から互いに独立して選択され、置換されたフェニルは1～3の置換基を含み、-(CH<sub>2</sub>)<sub>qxv</sub> R<sup>9</sup><sub>xv</sub>の例はベンジル、置換されたベンジル等であり、置換されたベンジルの置換基は置換されたフェニルで定義のものであり、

【 0 1 7 6 】



( 102 )

特表2002-521463

(D)  $R^5_{xv}$ は下記(1)～(9)の中から選択され：

- (1) H、
- (2) C1～C20アルキル、
- (3) C3～C6シクロアルキル、
- (4)  $-C(O)OR^{10}_{xv}$ 、

(ここで、 $R^{10}_{xv}$ はHでないことを除いては下記定義の $R^{10}_{xv}$ と同じものである

)

- (5)  $-C(O)R^{10}_{xv}$ 、
- (6)  $-C(O)NR^{10}_{xv}R^{11}_{xv}$ 、
- (7) アリル、
- (8) プロパギル、
- (9)  $-(CH_2)_{q_{xv}}-R^9_{xv}$ 、

(ここで、 $q_{xv}$ と $R^9_{xv}$ は上記定義のものを表し、ただし、 $q_{xv}$ が1のときは $R^9_{xv}$ は-OHまたは-SHではない)、

(E)  $R^{10}_{xv}$ および $R^{11}_{xv}$ の各々は互いに独立してH、C～C6アルキル、C3～C6シクロアルキルから選択され、置換基 $-C(O)NR^{10}_{xv}R^{11}_{xv}$ の場合には、 $R^{10}_{xv}$ と $R^{11}_{xv}$ がそれらが結合した窒素と一緒にあって5、6、7員環を形成することができ、

(F) 点線(---)は、 $m_{xv}$ が1のとき、 $T_{xv}$ が5員環のとき、 $n_{xv}$ が0でないときおよび $p_{xv}$ が0でないとき(すなわち、環の窒素が二重結合を有する炭素原子に直接結合されていないとき)に必要な応じて存在する二重結合を表し、この二重結合が存在するときには $R^{10}_{xv}$ および $R^{11}_{xv}$ は存在しない、

(G)  $m_{xv}$ が2の時は、各 $m_{xv}$ に対して各 $R^1_{xv}$ は同一か異った置換基であり、各 $R^2_{xv}$ は同一か異った置換基であり、

(H)  $n_{xv}$ が2または3のときは、各 $n_{xv}$ に対して各 $R^3_{xv}$ は同一か異った置換基であり、各 $R^4_{xv}$ は同一か異った置換基であり、

(I)  $p_{xv}$ が2または3であるときには、各 $p_{xv}$ に対して各 $R^6_{xv}$ は同一か異った置換基であり、各 $R^7_{xv}$ は同一か異った置換基である)

【 0 1 7 7 】

以下で使用する用語は特にことわらない限り、以下の意味を有する：

アルキルは1～20の炭素原子を有する直鎖または分岐した飽和した炭化水素鎖を表す。

シクロアルキルは3～6の炭素原子を有する飽和した炭素環を表す。

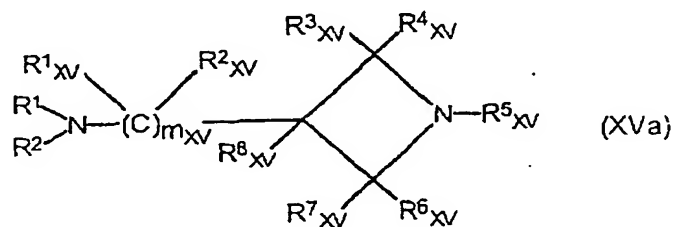
ハロゲン（ハロ）はフルオロ、クロロ、ブロモまたは碘素を表す。

式 (XV) の化合物の好まし化合物は $m_{xv}$ が0または1で、 $R^5_{xv}$ がHまたはC1～C20アルキルから選ばれ、 $R^1_{xv} \sim R^4_{xv}$ および $R^6_{xv} \sim R^8_{xv}$ の各々がそれぞれH、C1～C6アルキル、 $-(CH_2)_{qxv}-R^9_{xv}$ （ここで、 $R^9_{xv}$ はフェニル）の場合である。最も好ましい化合物は、 $R^5_{xv}$ がHまたはメチルから選ばれ、 $R^1_{xv}$ 、 $R^2_{xv}$ 、 $R^3_{xv}$ 、 $R^4_{xv}$ 、 $R^6_{xv}$ 、 $R^7_{xv}$ および $R^8_{xv}$ の各々がそれぞれH、メチル、エチル、ベンチル、ベンジル、2-フェニルエチルから選択されるものである。

本発明のこの化合物の代表例は下記の式の化合物である：

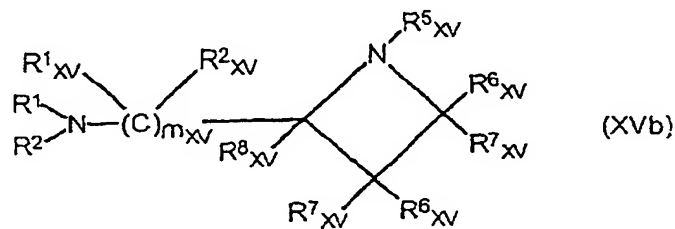
【0178】

【化133】



【0179】

【化134】

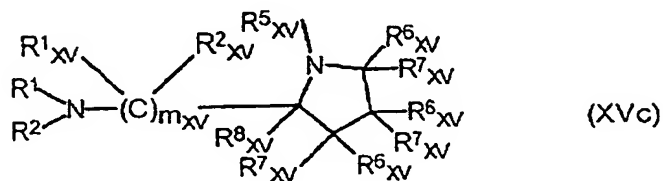


【0180】

【化135】

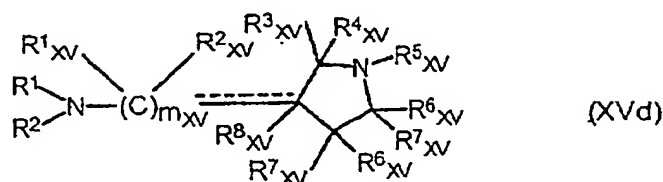
( 104 )

特表2002-521463



【 0 1 8 1 】

【化 1 3 6】



【 0 1 8 2 】

(ここで、

$R^1_{xv}$  および  $R^8_{xv}$  は式 (XV) で定義のものである。

式 (XVc) および (XVd) の化合物が好ましい。

$R^3_{xv}$ 、 $R^4_{xv}$ 、 $R^6_{xv}$ 、 $R^7_{xv}$  および  $R^8_{xv}$  の 1 つまたは 2 つだけが水素ではなく、 $CH_3$  を表すのが好ましい。

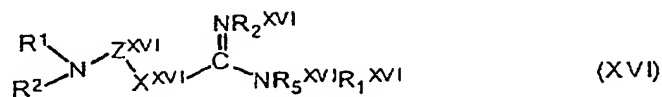
$R^1$  と  $R^2$  は一般式 (A) で定義のものを表し、

本発明の第16の観点から、本発明はW0 92/15567に開示されている化合物に類似した化合物を対象とする。

従って、本発明化合物 (A) の一つのサブクラスは下記の式 (XVI) を有する化合物にある：

【 0 1 8 3 】

【化 1 3 7】



【 0 1 8 4 】

(ここで、

( 105 )

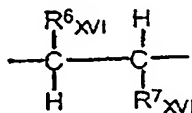
特表2002-521463

$R^1$ と $R^2$ は一般式(A)で定義のものを表し、

$Z^{XVI}$ は $(CH_2)_{m_{XVI}}$  ( $m_{XVI} = 1 \sim 5$ ) であるか、下記の式を表す：

【0185】

【化138】



【0186】

(ここで、

$R^{6_{XVI}}$ は(C1-C3)アルキル、

$R^{7_{XVI}}$ は(C1-C3)アルキル

を表し、

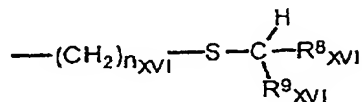
$Z^{XVI}$ は誘導体の活性に負の影響を与えない置換基から選択される他の置換基で必要に応じて置換されていてもよく、

$X^{XVI}$ はS、NHまたは $CH_2$ を表し、

$R^{1_{XVI}}$ は水素、(C1-C3)アルキル、アリール(C1-C10)アルキル(ここで、アリールは必要に応じて置換されていてもよい)、アリール、(C5-C7)シクロアルキル(C1-C10)アルキルまたは下記の式の基を表し、：

【0187】

【化139】



【0188】

(ここで

$n_{XVI} = 1-4$ 、 $R^{8_{XVI}}$ はアリール、アリール(C1-C10)アルキル、(C5-C7)シクロアルキル、(C5-C7)シクロアルキル(C1-C10)アルキルを表し、 $R^{9_{XVI}}$ は水素、(C1-C10)アルキルまたはアリールを表し、 $R^{2_{XVI}}$ および $R^{5_{XVI}}$ は

( 106 )

特表2002-521463

水素、(C1-C3) アルキル、アリールまたはアリールアルキルを表す(ここで、アリールは必要に応じて置換されいてもよく、アリールはフェニル、置換されたフェニル、ナフチル、置換されたナフチル、ピリジルまたは置換されたピリジルである) ]

$R_2^{XVI}$  および  $R_5^{XVI}$  は水素原子であり、

$n_{XVI}$  は2または3を表し、

$X^{XVI}$  はSまたはNHを表し、

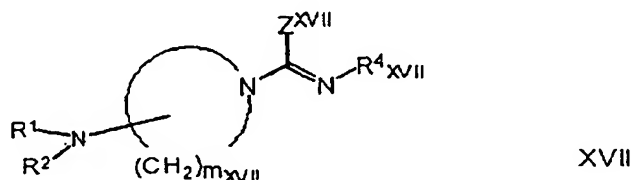
$R_1^{XVI}$  は水素または必要に応じて置換されていてもよいアリールを表すものである。

$R^1$  と  $R^2$  は一般式(A)で定義のものを表すのが好ましい。

本発明の第17の観点から、本発明化合物(A)の一つのサブクラスはEP 680 960に開示された化合物に類似した下記の式(XVII) 有する化合物にある:

【0189】

【化140】



【0190】

(ここで、

$m_{XVII}$  は6~4~の整数を表し、

$R_4^{XVII}$  は水素原子、直鎖または分岐したアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、置換されたまたは未置換のアリール基、置換されたまたは未置換のアラルキル基を表し、 $Z^{XVII}$  は  $R_5^{XVII}$  または  $A^{XVII}-R_6^{XVII}$  を表し、ここで、 $A^{XVII}$  はSまたは0を表し、 $R_5^{XVII}$  は水素原子、低級アルキル基、置換されたまたは未置換のアリール基または置換されたまたは未置換のアラルキル基を表し、 $R_6^{XVII}$  は低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基または置換されたまたは未置換のアラルキル基を表す)

低級アルキル基は1～6の炭素原子を有する直鎖または分枝したアルキル基であるのが好ましく、それ例はメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、nヘキシル基である。

直鎖または分枝したアルキル基は1～8の炭素原子を有するものが好ましく、その例はメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、iso-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、1,1-ジメチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、1,2,2-トリメチルプロピル基である。

シクロアルキル基は3～10の炭素原子を有するものが好ましい。シクロアルキル基にはモノシクロアルキル基（例えばシクロペンチル、シクロヘキシルとシクロヘプチル）だけでなく、ポリシクロアルキル基（例えばビスシクロアルキルとトリシクロアルキル）が含まれる。ビスシクロアルキル基の例にはノルボルニル（例えばエクソ-2-ノルボルニルとエンド-2-ノルボルニル）、3-ピナニルおよびビスシクロ[2.2.2]オクト-2-イル基が含まれる。トリシクロアルキル基の例にはアダマンチル基（例えば1-アダマンチルおよび2-アダマンチル）等が含まれる。シクロアルキル基はアルキル基、その他によって置換されていてもよい。

#### 【0191】

シクロアルキルアルキル基は1～3の炭素原子を有する直鎖の分枝アルキル基を有する3～10の炭素原子を有するシクロアルキル基から成るのが好ましく、その例は1-シクロヘキシルエチルおよび1-シクロプロピルエチル基である。

低級アルケニル基は3～6の炭素原子を有する直鎖または分岐したアルケニル基であるのが好ましい。その例はアリル、1-メチル-2-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、cis-2-ブテニル、trans-2-ブテニルおよび3-メチル-2-ブテニル基である。

低級アルキニル基は3～6の炭素原子を有するものが好ましく、その例は2-プロピニル基である。

置換されたアリール基はハロゲン原子、トリフロロメチル、アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、シアノ、ニトロ基で置換されていてもよいフェニルおよびナフチル基であるのが好ましい。その例はフェニル、1-ナフチル、2-

クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2-トリルおよび3-トリル基である。

アラルキル基はベンジル、ジアリールメチルまたはトリチル基であるのが好ましい。

置換されたアラルキル基は置換されたフェニルまたはナフチル基から成るアリールアルキル基であるのが好ましく、置換基はハロゲン原子、トリフロロメチル、低級アルキル、低級アルコキシ、アルキルチオ、シアノおよびニトロ基、1～4の炭素原子を有する直鎖または分枝したアルキル基にすることができる。その例はベンジル、 $\alpha$ -メチルベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、4-クロロベンジル、4-フルオロベンジル、4-メトキシベンジル、4-クロロ- $\alpha$ -メチルベンジル、4-フルオロ- $\alpha$ -メチルベンジルおよび4-メトキシ- $\alpha$ -メチルベンジル基がある。

#### 【0192】

一般式 (XVII) で表される化合物の中で好ましい例は下記のものである：

$m_{XVII}$  が 4～6 の整数を表し、

$R^4_{XVII}$  が水素原子、1～8の炭素原子を有する直鎖または分岐したアルキル基、3～10の炭素原子を有するシクロアルキル基、3～10の炭素原子を有するシクロアルキル基部分と1～3の炭素原子を有するアルキルとからなるシクロアルキルアルキル基、置換されまたは未置換のアリール基、1～4の炭素原子を有するアルキル部分を有する置換されたまたは未置換のアラルキル基で、

$R^5_{XVII}$  が水素原子、1～6の炭素原子を有するアルキル基、置換されたまたは未置換のアリール基、1～4の炭素原子を有するアルキル部分を有する置換されたまたは未置換のアラルキル基で、

$R^6_{XVII}$  が1～6の炭素原子を有するアルキル基、3～6の炭素原子を有するアルケニル基、3～6の炭素原子を有するアルキニル基または置換されたまたは未置換のアリール基であるもの。

#### 【0193】

一般式 (XVII) で表される好ましい例は以下の条件を満たす化合物である：

- (1)  $m_{XVII}$ が5で、 $R^1$ 、 $R^2$ と $R^3$ の各々が水素原子である化合物。
- (2)  $R^4_{XVII}$ がシクロアルキル基、例えばモノシクロアルキル、ビシクロアルキル、トリシクロアルキル基である化合物。モノシクロアルキル基の好ましい例はシクロヘキシル基であり、ビシクロの好ましい例はノルボルニル基、より好ましくは2-オキソ-ノルボルニル基であり、トリシクロアルキル基の好ましい例はアダマンチル基、より好ましくは1-アダマンチル基である化合物。
- (3)  $R^4_{XVII}$ が置換されたまたは未置換のフェニル基または置換されたまたは未置換のフェニルアルキル基である化合物。
- (4)  $R^4_{XVII}$ が水素原子である一つの化合物。
- (5)  $A_{XVII}$ がSで $R^6_{XVII}$ が低級アルキル基である化合物。
- (6) 低級アルキル基がメチル基である化合物。

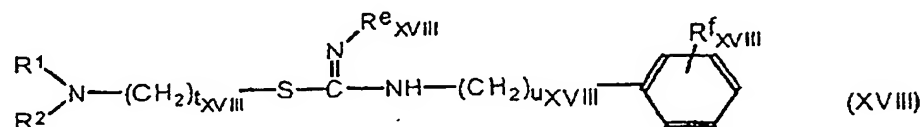
$R^1$ と $R^2$ は一般式(A)で定義のものを表すのが好ましい。

【0194】

本発明の第18の観点から、本発明はVan der Gool 達 (Eur. J. Med. Chem. (1992) 27, 511-517)が開示した化合物に類似した下記の式 (XVIII) を有する非イミダゾール化合物にある：

【0195】

【化141】



【0196】

(ここで、

$R^1$ と $R^2$ は一般式(A)で定義のものを表し、

$R^e_{XVIII}$ はH、アルキルまたはシクロアルキルを表し、

$R^f_{XVIII}$ はHまたはハロゲン、特にCl、F、Brまたはアルキルを表し、

$t_{XVIII}$ は1～3であり、

$u_{XVIII}$ は1～4である)



( 110 )

特表2002-521463

R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>は一般式(A)で定義のものが好ましい。

代表的な例は化合物122と167である。

【0197】

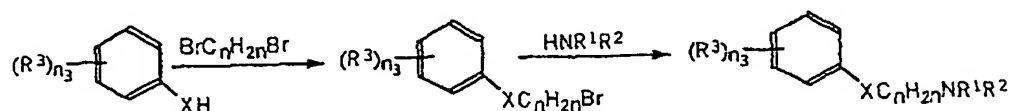
本発明の残基Wは式(A)で定義の通り、特に式(1)～(XVIII)に示すように、4(5)-位に結合したイミダゾール部分を含まず、好ましくは残基Wはイミダゾール部分を含まない。

本発明の化合物は下記の方式の1つに従って製造することができる。すなわち、式(1)の化合物は下記の方式1～5のいずれかで得られる(下記の説明でR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、Xおよびnは一般式(1)で定義のものであり、MeおよびEtはメチルおよびエチルを意味する)：

方式1 (方法A、B、C、D、H、K)：

【0198】

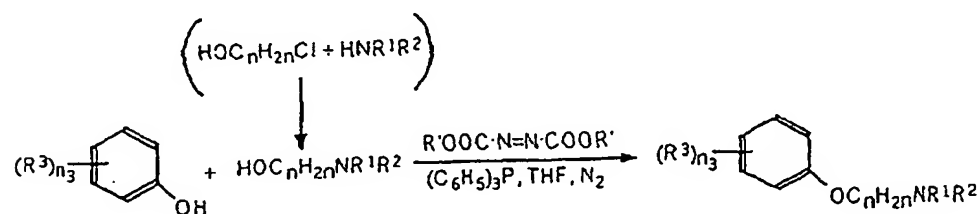
【化142】



方式2 (方法FとQ)：

【0199】

【化143】



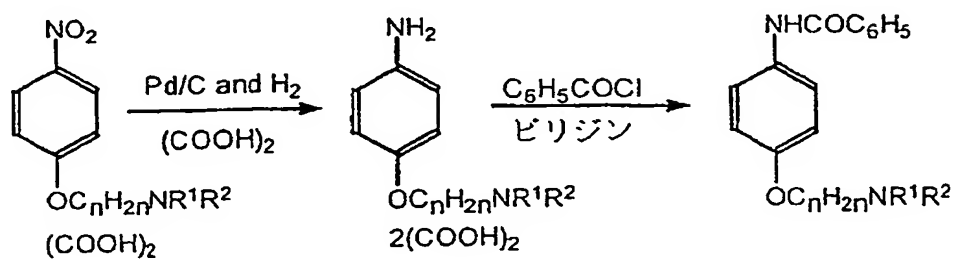
方式3 (方法E)：

【0200】

【化144】

( III )

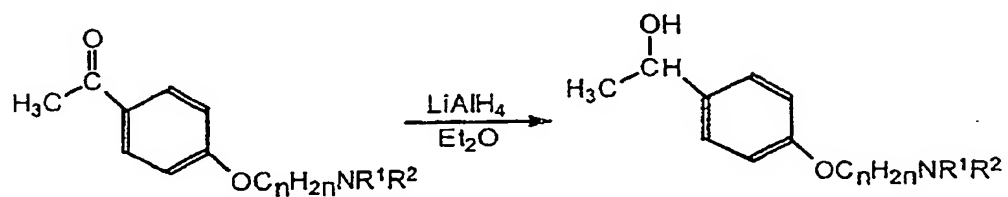
特表2002-521463



方式4 (方法G) :

【0201】

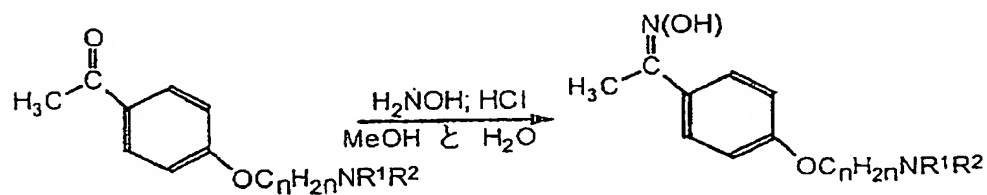
【化145】



方式5 (方法I) :

【0202】

【化146】



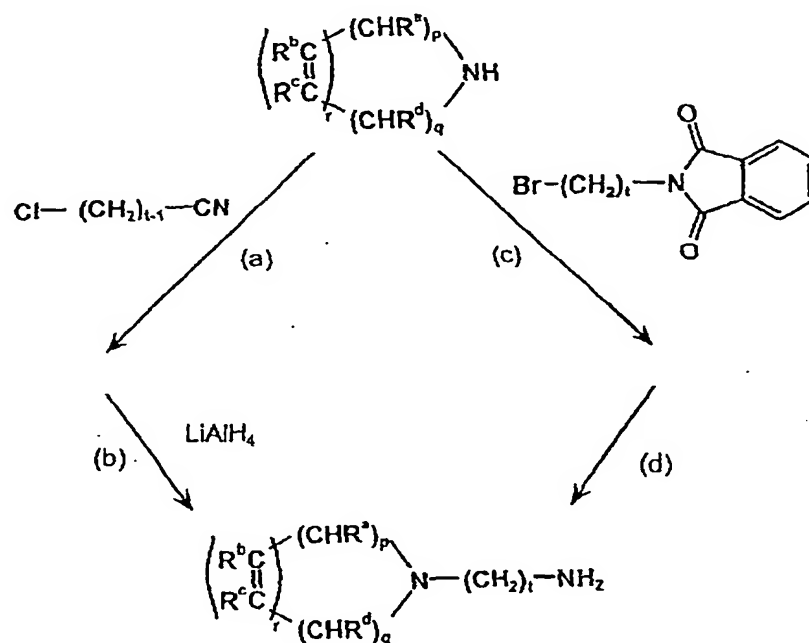
方式6 :

【0203】

【化147】

( 112 )

特表2002-521463



$\text{R}^{a,d} = \text{H}$  または低級アルキル  
 $p, q, r = 0 - 3$  (互いに独立して)  $l = 2 - 8$

例 : (a)  $\text{KI}, \text{K}_2\text{CO}_3, \text{EtOH}$ , 6 時間、還流 ; (b)  $\text{THF}$ , 3 時間、還流  
 (c)  $\text{KI}, \text{K}_2\text{CO}_3, \text{EtOH}$ , 3 h,  $60^\circ\text{C}$ ; (d)  $6\text{N HCl}$ , 2 h,  $100^\circ\text{C}$ .

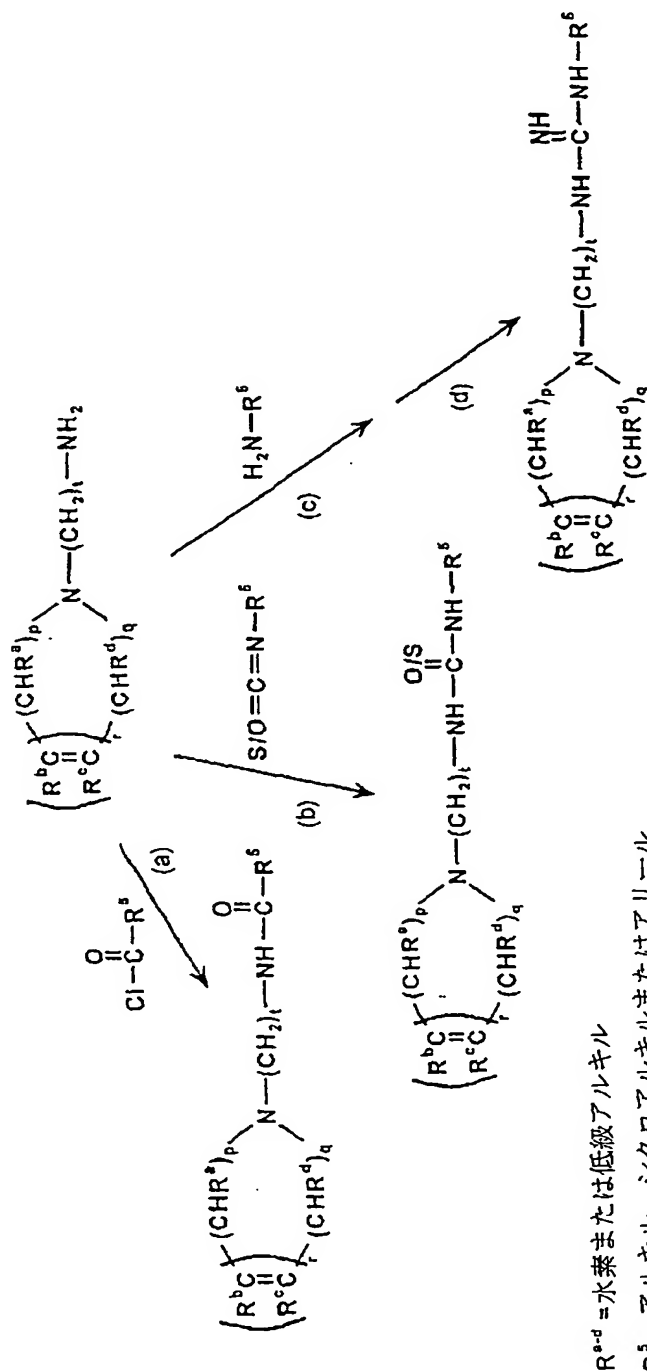
方式 7 :

【 0 2 0 4 】

【 化 1 4 8 】

( 113 )

特表2002-521463



例 (a) ジオキササン/ $\text{H}_2\text{O}$  (1+1), 4 h, 0 °C; (c) N-Boc-ジフェニルイミドカーボネート 10時間、還流

(b) アセトニトリル、5分間、r.t.; (d) 1N HCl, 0.5時間、還流

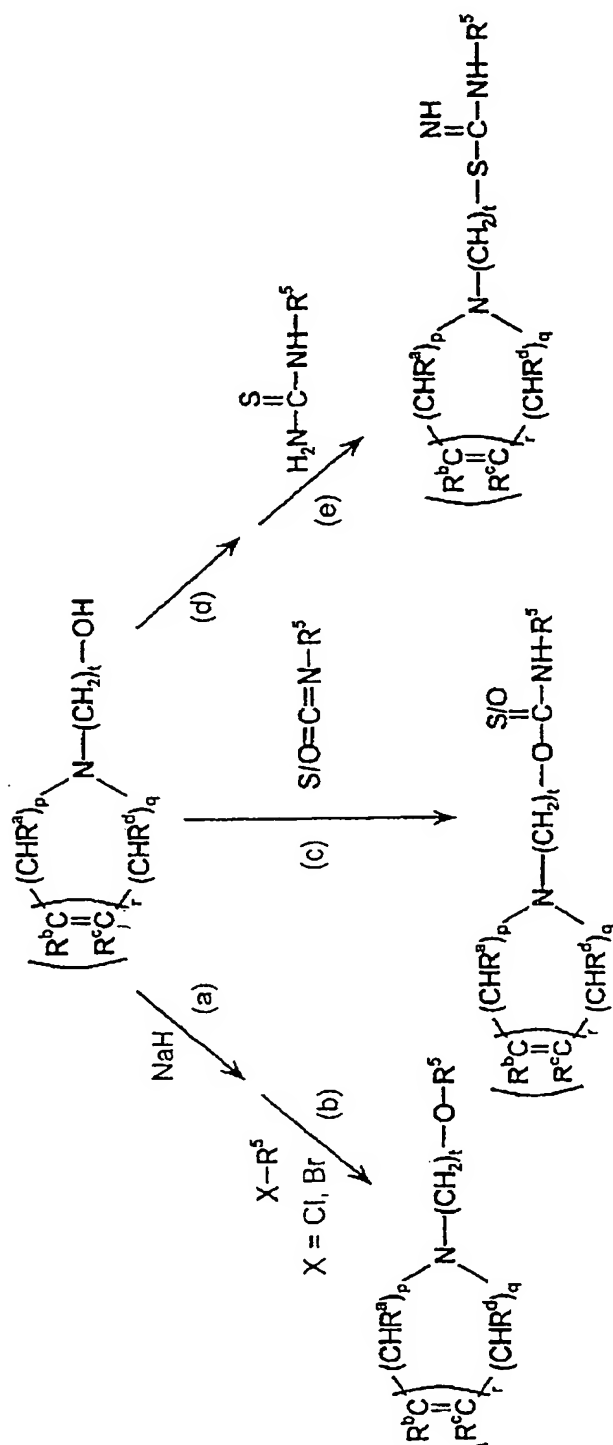
方式 8 :

[ 0 2 0 5 ]

[ 化 1 4 9 ]

( 114 )

特表2002-521463



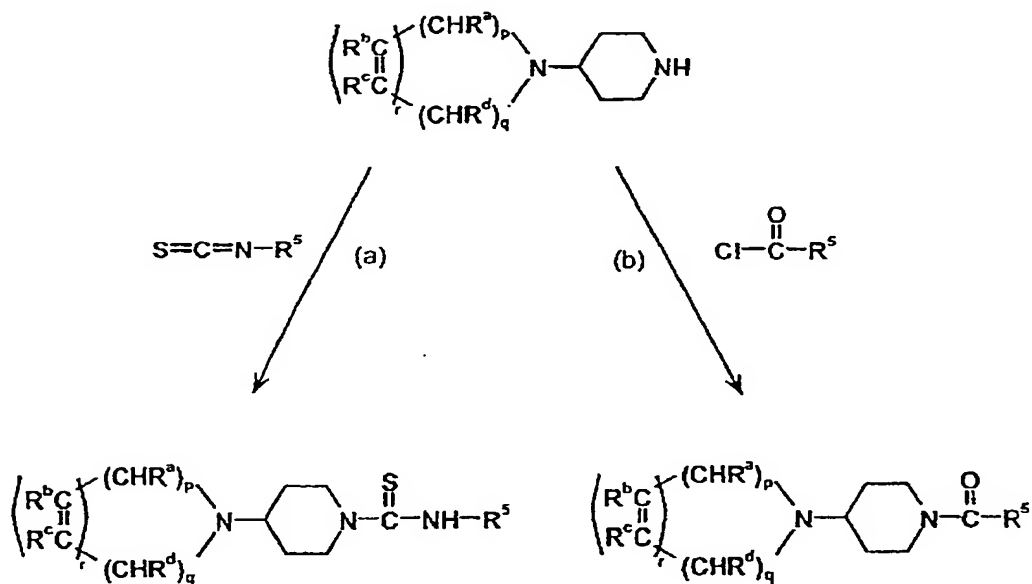
方式 9 :

( 115 )

特表2002-521463

【 0 2 0 6 】

【 化 1 5 0 】



$\text{R}^{\text{a-d}}$  = 水素または低級アルキル       $\text{R}^5$  = アルキル、シクロアルキルまたはアリール  
 $p, q, r = 0 - 3$  (互いに独立して)

(a) ジエチルエーテル、2時間、r.t.;

(b) ジオキサン/H<sub>2</sub>O (1+1), 4 h, 0 °C.

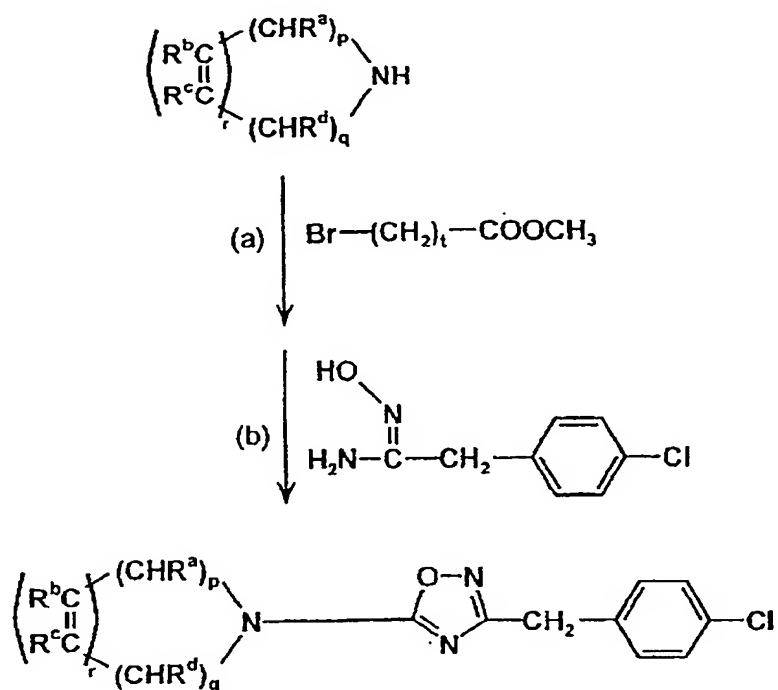
方式10:

【 0 2 0 7 】

【 化 1 5 1 】

( 116 )

特表2002-521463



$R^{a-d}$  = 水素または低級アルキル

$p, q, r = 0 - 3$  (互いに独立して)  $t = 2 - 5$ .

例 (a) アセトン、トリエチルアミン、8時間、50℃

(b) NaH, MeOH, DMF, 6時間、80℃

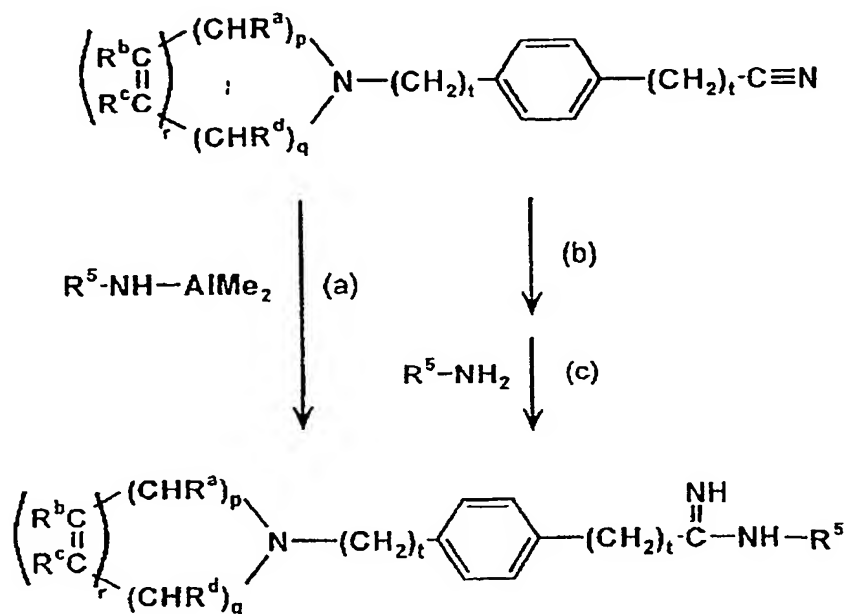
方式11:

【0208】

【化152】

( 117 )

特表2002-521463



$\text{R}^{a-d}$  = 水素またはアルキル     $\text{R}^5$  : アルキル、シクロアルキルまたはアリール  
 $p, q, r = 0 - 3$  (互いに独立して)     $t = 0 - 2$  (互いに独立して)

例 (a) トルエン、100℃、窒素雰囲気、12時間

(b) MeOH,  $\text{SOCl}_2$ ;

(c) トリエチルアミン、MeOH

# 方式12

[ 0 2 0 9 ]

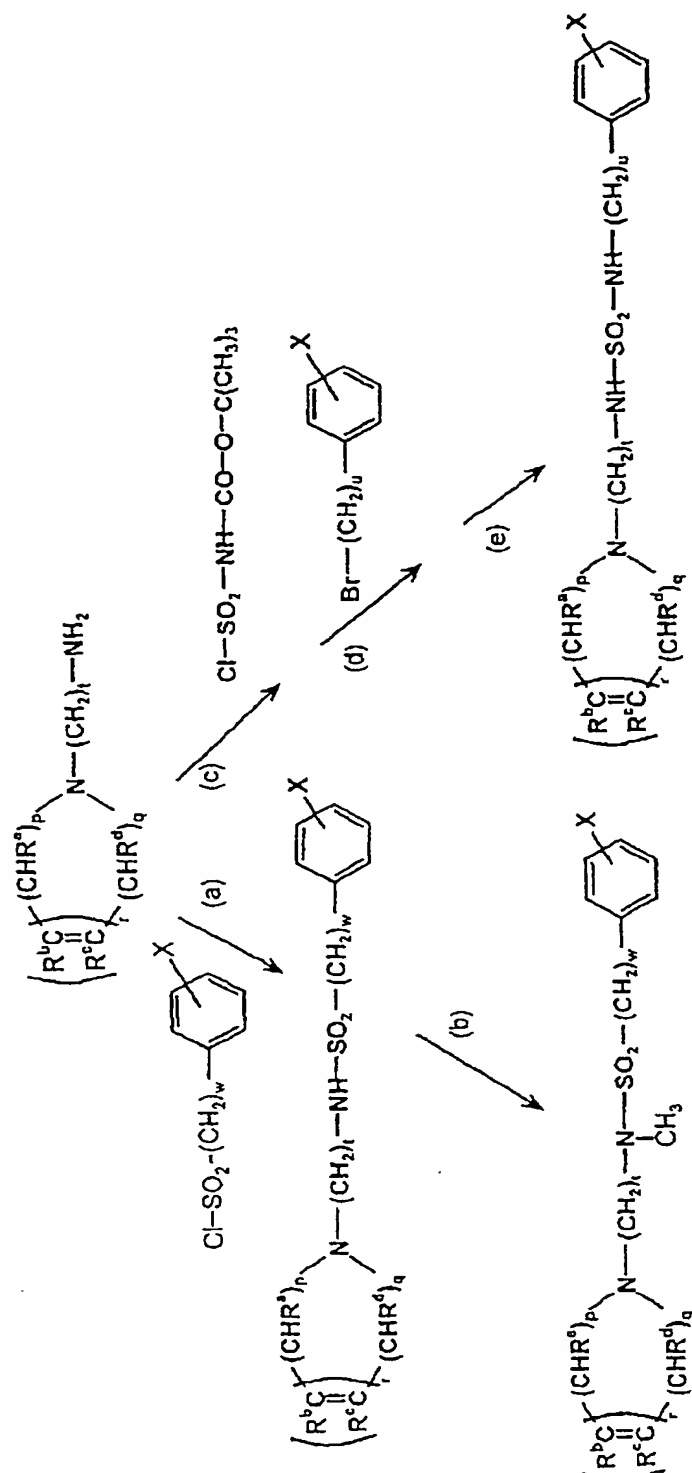
[ 化 1 5 3 ]



( 118 )

特表2002-521463

方式13



$\text{R}^{a,d}$  = 水素または低級アルキル  $\text{X} = \text{Cl, Br, 等}$

$p, q, r = 0 - 3$  (互いに独立して)  $t = 2 - 5; u = 1 - 5; w = 0 - 2.$

例 (a) トリメチルアミン  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 24 h, r.t.; (b)  $\text{N,N,N',N'}$ -テトラメチルアゾジカルボアミド, トリブチルフォスフィン, MeOH, ベンゼン, r.t.;

(c) トリメチルアミン,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , アルゴン雰囲気,  $0^\circ\text{C}$ , 18 h; (d) NaH, DMF, アルゴン雰囲気,  $-15^\circ\text{C}$ ; (e) 1N HCl, MeOH, 18 h, 遠流

( 119 )

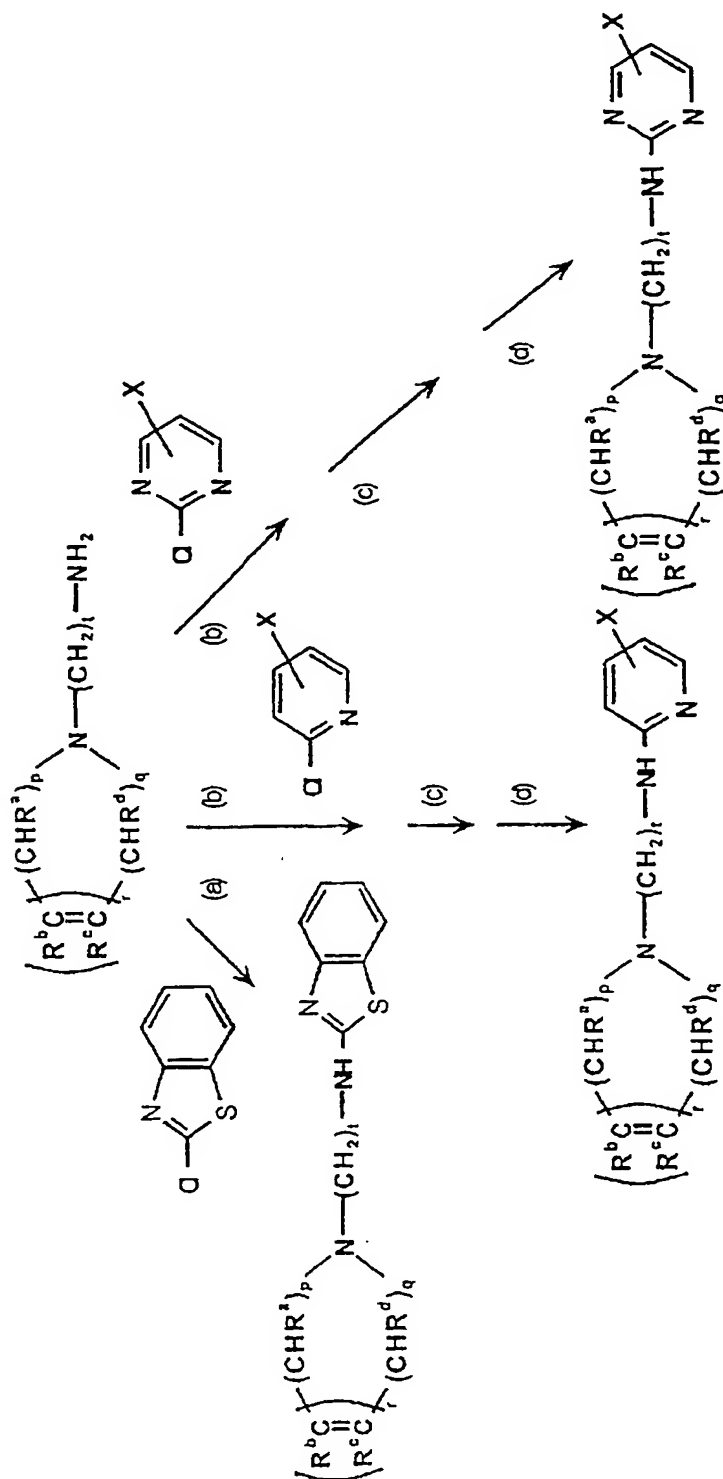
特表2002-521463

{ 0 2 1 0 }

{ 化 1 5 4 }

( 120 )

特表2002-521463



$R^{a-d}$  = 水素または低級アルキル  $X = NO_2, NH_2, OCH_3$ , 等

$p, q, r = 0-3$  (互いに独立して)  $l = 2-6$

(a) トリエチルアミン  $CH_2Cl_2$ , 24 h, 50 °C;

(b) トリエチルアミン, KI, EtOH, 6 h, 還流

(c) 塩化チオニル, THF, 2 h, 0 °C;

(d)  $K_2CO_3$ , KI, EtOH, 6 h, 還流

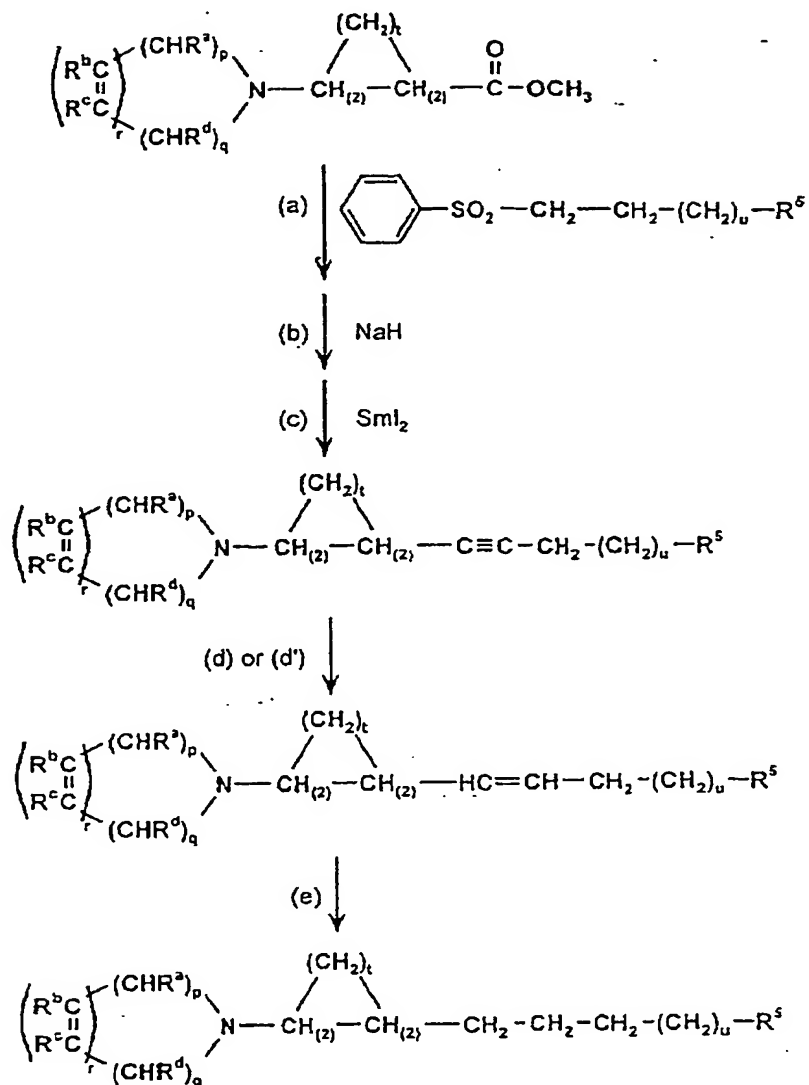
方式14:

( 121 )

特表2002-521463

【 0 2 1 1 】

【 化 1 5 5 】



$\text{R}^{a-d}$  = 水素または低級アルキル       $\text{R}^5$  = アルキル、シクロアルキルまたはアリール  
 $p, q, r = 0-3$  (互いに独立して)       $t, u = 0-3$

(a)  $n\text{-BuLi}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ;      (b) THF,  $\text{CIP(O)OEt}_2$ ;      (c) THF, 4 モル% HMPA;  
 (d)  $\text{H}_2$ , キノリン, 酢酸エチル(cis) (d')  $\text{Na/NH}_3$  (trans); (e)  $\text{H}_2$ , Pd (ブラック), MeOH.

【 0 2 1 2 】

合成の詳細な手順は実施例に記載してある。

( 122 )

特表2002-521463

本発明の式(A)の化合物はヒスタミンH3-受容体に拮抗特性および／またはアゴニスティックな特性を有し、脳および末しょう組織におけるヒスタミンモノアミンまたは神経ペプチドの合成および放出に影響する。

この特性からこの化合物はヒトまたは獣医学上で有用な誘導体になる。

本発明化合物の治療用途は、H3-拮抗薬および／または作動薬の場合に公知のものであり、特に中枢神経障害に対するものである。

拮抗活性に関しては、本発明化合物はアルツハイマー病、気分および注意力の変動、精神医学上の認識欠乏、肥満症、眩暈および乗物酔いの治療に用いられる。

。

アゴニスティック活性に関しては、本発明化合物は各種のアレルギー病および炎症の治療と、鎮静剤として用いることができる。

従って、本発明の式(A)の化合物はヒスタミンのH3-受容体のリガンドとして働く医薬品の活性成分として有用であり、特に、ヒスタミンのH3-受容体の拮抗薬および／または作動薬として有用である。

#### 【 0 2 1 3 】

本発明はさらに、ヒスタミンH3-受容体のリガンドとして働く医薬、特にヒスタミンH3-受容体の拮抗薬および／または作動薬として働く医薬品の製造で下記化合物の少なくとも一つの使用にある：

1-(5-フェノキシベンチル)-ピペリジン

1-(5-フェノキシベンチル)-ピロリジン

N-メチル-N-(5-フェノキシベンチル)-エチルアミン

1-(5-フェノキシベンチル)-モルホリン

N-(5-フェノキシベンチル)-ヘキサメチレンジアミン

N-エチルN-(5-フェノキシベンチル)-プロピルアミン

1-(5-フェノキシベンチル)-2-メチルピペリジン

1-(5-フェノキシベンチル)-4-プロピルピペリジン

1-(5-フェノキシベンチル)-4-メチル-ピペリジン

1-(5-フェノキシベンチル)-3-メチル-ピペリジン

1-アセチル-4-(5-フェノキシベンチル)-ピペラジン

( 123 )

特表2002-521463

1-(5-フェノキシベンチル)-3,5-トランス-ジメチル-ピペリジン  
1-(5-フェノキシベンチル)-3,5-cis-ジメチル-ピペリジン  
1-(5-フェノキシベンチル)-2,6-cis-ジメチル-ピペリジン  
4-カルボエトキシ-1-(5-フェノキシベンチル)-ピペリジン  
3-カルボエトキシ-1-(5-フェノキシベンチル)-ピペリジン  
1-[3-(4-シクロプロピルカルボニルフェノキシ)プロピル]-ピペリジン  
1-[3-(4-アセチルフェノキシ)-2-R-メチルプロピル]ピペリジン

## 【 0 2 1 4 】

1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-4-メチルピペリジン  
1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-3-メチルピペリジン  
1-[3-(4-アセチルフェノキシ)-2-S-メチルプロピル]ピペリジン  
1-[3-[4-(3-オキソブチル)フェノキシ]プロピル]ピペリジン  
1-[3-(4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)プロピル]ピペリジン、  
1-[3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル]-3-メチルピペリジン  
1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-2-メチルピペリジン  
1-[3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル]-2-メチルピペリジン  
1-[3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル]-4-メチルピペリジン  
1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-2,6-ジメチルピペリジン  
1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)プロピル]-3-メチルピペリジン  
1-[3-(4-シクロブチルカルボニルフェノキシ)プロピル]ピペリジン  
1-[3-(4-シクロペンチルカルボニルフェノキシ)プロピル]ピペリジン  
1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-cis-2-メチル-5-エチルピペリジン  
1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-trans-2-メチル-5-エチルピペリジン  
1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-cis-3,5-ジメチルピペリジン  
1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)プロピル]-4-メチルピペリジン  
1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)プロピル]-2-メチルピペリジン  
1-[3-[4-(1-ヒドロキシプロピル)フェノキシ]プロピル]-3-メチルピペリジン  
1-[3-[4-(1-ヒドロキシプロピル)フェノキシ]プロピル]-4-メチルピペリジン  
1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)プロピル]-2-メチルピペリジン

( 124 )

特表2002-521463

1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)プロピル]-4-メチルピペリジンメトキシム  
1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-トランス-3, 5-ジメチルピペリジン  
1-[3-(4-シクロプロピルカルボニルフェノキシ)プロピル]-トランス-3, 5-ジメチルピペリジン  
1-[3-(4-シクロプロピルカルボニルフェノキシ)プロピル]-シス-3, 5-ジメチルピペリジン

## 【 0 2 1 5 】

1-[3-(4-カルボメトキシフェノキシ)プロピル]ピペリジン  
1-[3-(4-プロペニルフェノキシ)プロピル]-2-メチルピペリジン  
1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)プロピル]-2-メチルピペリジン  
1-[3-[4-(1-エトキシプロピル)フェノキシ]プロピル]-2-メチルピペリジン  
1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)プロピル]-4-メチルピペリジン  
1-[3-(4-ブロモフェノキシ)プロピル]ピペリジン  
1-[3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル]ピペリジン  
1-[3-(4-N,N-ジメチルスルホンアミドフェノキシ)プロピル]ピペリジン  
1-[3-(4-イソプロピルフェノキシ)プロピル]ピペリジン  
1-[3-(4-sec-ブチルフェノキシ)プロピル]ピペリジン  
1-[3-(4-プロピルフェノキシ)プロピル]ピペリジン  
1-[3-(4-エチルフェノキシ)プロピル]ピペリジン  
1-(5-フェノキシベンチル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン  
1-[5-(4-ニトロフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(4-クロロフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(4-メトキシフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(4-メチルフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(4-シアノフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(2-ナフチルオキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(1-ナフチルオキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(3-クロロフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(4-フェニルフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン

( 125 )

特表2002-521463

1-[5-[2-(5, 6, 7, 8-tert-ヒドロナフチル)-オキシ]-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(3-フェニルフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-(5-フェノキシベンチル)-2, 5-ジヒドロピロール  
1-[5-[1-(5, 6, 7, 8-tert-ヒドロナフチル)-オキシ]-ベンチル]-ピロリジン

## 【 0 2 1 6 】

1-(4-フェノキシブチル)-ピロリジン  
1-(6-フェノキシヘキシル)-ピロリジン  
1-(5-フェニルチオベンチル)-ピロリジン  
1-(4-フェニルチオブチル)-ピロリジン  
1-(3-フェノキシプロピル)-ピロリジン  
1-[5-(3-ニトロフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(4-フルオロフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(4-ニトロフェノキシ)-ベンチル]-3-メチル-ピペリジン  
1-[5-(4-アセチルフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(4-アミノフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(3-シアノフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
N-[3-(4-ニトロフェノキシ)-プロピル]-ジエチルアミン  
N-[3-(4-シアノフェノキシ)-プロピル]-ジエチルアミン  
1-[5-(4-ベンゾイルフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-[4-(フェニルアセチル)-フェノキシ]-ベンチル]-ピロリジン  
N-[3-(4-アセチルフェノキシ)-プロピル]-ジエチルアミン  
1-[5-(4-アセタミドフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(4-フェノキシフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-[5-(4-N-ベンズアミドフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン  
1-15-[4-(1-ヒドロキシエチル)-フェノキシ]-ベンチル]-ピロリジン

## 【 0 2 1 7 】

1-[5-(4-シアノフェノキシ)-ベンチル]-ジエチルアミン  
1-[5-(4-シアノフェノキシ)-ベンチル]-ピペリジン  
N-[5-(4-シアノフェノキシ)-ベンチル]-ジメチルアミン



( 126 )

特表2002-521463

N-[2-(4-シアノフェノキシ)-エチル]-ジエチルアミン  
N-[3-(4-シアノフェノキシ)-プロピル]-ジメチルアミン  
N-[4-(4-シアノフェノキシ)-ブチル]-ジエチルアミン  
N-[5-(4-シアノフェノキシ)-ペンチル]-ジプロピルアミン  
1-[3-(4-シアノフェノキシ)-プロピル]-ピロリジン  
1-[3-(4-シアノフェノキシ)-プロピル]-ピペリジン  
N-[3-(4-シアノフェノキシ)-プロピル]-ヘキサメチレンイミン  
N-[6-(4-シアノフェノキシ)-ヘキシル]-ジエチルアミン  
N-[3-(4-シアノフェノキシ)-プロピル]-ジプロピルアミン  
N-3-[4-(1-ヒドロキシエチル)-フェノキシ]-プロピル-ジエチルアミン  
4-(3-ジエチルアミノプロポキシ)-アセトフェノン-オキシム  
1-[3-(4-アセチルフェノキシ)-プロピル]-ピペリジン  
1-[3-(4-アセチルフェノキシ)-プロピル]-3-メチル-ピペリジン  
1-[3-(4-アセチルフェノキシ)-プロピル]-3,5-trans-ジメチル-ピペリジン  
1-[3-(4-アセチルフェノキシ)-プロピル]-4-メチル-ピペリジン  
1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)-プロピル]-ピペリジン  
1-[3-(4-アセチルフェノキシ)-プロピル]-3,5-cis-ジメチル-ピペリジン  
1-[3-(4-フォルミルフェノキシ)-プロピル]-ピペリジン  
1-[3-(4-イソブチリルフェノキシ)-プロピル]-ピペリジン  
N-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)-プロピル]-ジエチルアミン  
1-[3-(4-ブチリルフェノキシ)-プロピル]-ピペリジン  
1-[3-(4-アセチルフェノキシ)-プロピル]-2,3,6-テトラヒドロピリジン  
 $\alpha$ -(4-アセチルフェノキシ)- $\alpha'$ -(4-メチルピペリジノ) p-キシロール  
 $\alpha$ -(4-アセチルフェノキシ)- $\alpha'$ -(3,5-cis-ジメチルピペリジノ) p-キシロール  
【 0 2 1 8 】  
 $\alpha$ -(4-アセチルフェノキシ)- $\alpha'$ -(3,5-trans-ジメチルピペリジノ) p-キシロー  
ル  
 $\alpha$ -(4-アセチルフェノキシ)- $\alpha'$ -(2-メチルピロリジノ) p-キシロール  
 $\alpha$ -(4-シクロプロピルカルボニルフェノキシ)- $\alpha'$ -ピペリジノ) p-キシロール

( 127 )

特表2002-521463

$\alpha$ -(4-シクロプロピルカルボニルフェノキシ)- $\alpha'$ -(4-メチルピペリジノ) p-キシロール  
 $\alpha$ -(4-シクロプロピルカルボニルフェノキシ)- $\alpha'$ -ピロリジノ) p-キシロール  
 3-フェニルプロピル3-(4-メチルピペリジノ)プロピルエーテル  
 3-フェニルプロピル3-(3,5-cis-ジメチルピペリジノ)プロピルエーテル  
 3-フェニルプロピル3-(3,5-トランス-ジメチルピペリジノ)プロピルエーテル  
 3-フェニルプロピル3-(3-メチルピペリジノ)プロピルエーテル  
 3-フェニルプロピル3-ピロリジノプロピルエーテル  
 3-(4-クロロフェニル)プロピル3-(4-メチルピペリジノ)プロピルエーテル  
 3-(4-クロロフェニル)プロピル3-(3,5-cis-ジメチルピペリジノ)プロピルエーテル  
 3-(4-クロロフェニル)プロピル3-(3,5-trans-ジメチルピペリジノ)プロピルエーテル  
 4-(6-ピペリジノヘキシルアミン)キノリン  
 2-メチル4-(3-ピペリジノプロピルアミノ)キノリン  
 2-メチル4-(6-ピペリジノヘキシルアミン)キノリン  
 7-クロル-4-(3-ピペリジノプロピルアミノ)キノリン  
 7-クロル-4-(4-ピペリジノブチルアミノ)キノリン  
 7-クロル-4-(8-ピペリジノオクチルアミノ)キノリン  
 7-クロル-4-(10-ピペリジノデシルアミノ)キノリン  
 7-クロル-4-(12-ピペリジノドデシルアミノ)キノリン  
 7-クロル-4-(4-(3-ピペリジノプロポキシ)フェニルアミノ)キノリン  
 7-クロル-4-(2-(4-(3-ピペリジノプロポキシ)フェニル)エチルアミノ)キノリン

## 【 0 2 1 9 】

4-(6-ピペリジノヘキサノイル)フェニル3-ピペリジノプロピルエーテル  
 5-ニトロ-2-(5-ピペリジノペンチルアミノ)ピリジン  
 3-ニトロ-2-(6-ピペリジノペンチルアミノ)ピリジン  
 5-アミノ-2-(6-ピペリジノペンチルアミノ)ピリジン

( 128 )

特表2002-521463

2-(6-ピペリジノヘキシルアミノ)キノリン  
N-(4-クロロベンジル)-N-シクロヘキシル-3-ピペリジノプロピルイソチオ尿素  
2-(6-ピペリジノヘキシルアミン)ベンゾチアゾール  
10-ピペリジノデシルアミン  
3-フェニルプロピル3-(N,N-ジエチルアミノ)プロピルエーテル  
N-(3-(N,N-ジエチルアミノ)プロピル)N'-フェニル尿素  
N-シクロヘキシルメチル-N'-(3-ピペリジノプロピル)グアニジン  
N-(4-プロモベンジル)-N'-(4-ピペリジノブチル)スルファミド  
3-クロル-N-(4-ピペリジノブチル)-N-メチル-ベンゼンスルホンアミド  
N-(4-クロロベンジル)-2-(4-ピペリジノメチル)フェニル)エタンアミジン  
1-(5-シクロヘキシルペンタノニル)(1,4-ビピペリジン  
シス-1-(6-シクロヘキシル-3-ヘキセン-1-イル)ピペリジン  
トランス-1-(6-シクロヘキシル-3-ヘキセン-1-イル)ピペリジン  
1-(2-(5,5-ジメチル-1-ヘキシン-1-イル)シクロプロピル)ピペリジン

## 【0220】

本発明の拮抗薬は向神経効果を有する医薬品として有利に用いられ、特に、不眠症、注意力および記憶を改善し、気分を改善し、アルツハイマー病およびその他高齢者の病理学的認識障害、抑うつ病または単なる無力性状態の治療に有用である。

そのノートロピック (nootropic) な効果は健康な人の注意力および暗記能力の刺激にも有用である。

この医薬は肥満治療、眩暈および乗物酔いにも有用である。

本発明化合物を神経弛緩薬のような他の精神医学医薬と組み合わせることで、効率を増加させ、副作用を減ことができる。

ある種の癲癇への応用も期待できる。

この化合物は末しょう器官への治療（すなわち分泌の刺激または消化器—腸管の活性化）にも応用できる。

本発明化合物は高齢者のCNS障害の治療に特に有用である。

本発明化合物はヒスタミン受容体での作動薬または部分作動薬作用として用い

ることができる。

H3受容体作用薬および部分作動薬は脳作用を介して主として鎮静、安定、抗ストレスおよび鎮痛作用を示し、温かな鎮静、向精神剤、特に各種心身症の治療に使用することができる。

片頭痛およびその他の頭痛の治療にもH3作動薬および部分作動薬として使える。

。

上記H3受容体はその末しょう効果によって、呼吸器、アレルギーまたは炎症（喘息、気管支炎、鼻炎、気管炎等）、心臓（心筋機能不全および梗塞）、胃腸およびその坑分泌および消炎（胃および十二指腸の潰瘍、潰瘍性大腸炎、クローン病、過敏腸、糞便失禁等）、泌尿器、生殖器系（膀胱炎、子宮筋層炎、月経前症候群、前立腺の炎症、尿失禁、性器障害）および皮膚（じんま疹、痒）のの治療に拮抗作用および部分作動作用を示す。抗炎症作用および鎮痛効果は関節炎治療およびその他のリウマチ、結膜炎およびその他の眼の炎症、唾液過剰分泌の治療に有効である。

#### 【 0 2 2 1 】

ヒスタミンH3受容体作用薬または部分作動薬である化合物は医薬製品の有効成分として用いられる。特に、温和な鎮静、坑分泌、抗炎症、眠り調節、抗痙攣効果、低体温精神作用減退分泌、坑抑制効果、脳循環の調節効果、免疫系の調節効果、抗アレルギーおよび抗片頭痛効果を有する医薬に用いられる。

従って、本発明は活性成分としての治療として効果的な量の一般式(A)の拮抗薬または部分作動薬化合物と、薬学的に許容される賦形剤とからなる医薬組成物に関するものである。

本発明は活性成分としての治療として効果的な量の一般式(A)の化合物を含む医薬品に関するものである。

本発明は特に、式(1)～(XVIII)の化合物を含む医薬品に関するものである。

。

本発明は活性成分として治療に効果的な量の化合物(A)と、薬学的に許容されるベヒクルまたは付形剤とからなる医薬組成物に関するものである。

本発明は活性成分として式(1)～(XVIII)の化合物を含む薬の組成物に関する

( 130 )

特表2002-521463

るものである。

本発明の医薬品または医薬組成物は活性成分を治療に適した付形剤またはベヒクルと組み合わせて経口、非経口または局所投与で投与できる。

本発明では経口投与が有利は用いられる。

本発明の他の対象は、式(A)の化合物の上記の形のH3-拮抗薬および／または作動薬の医薬品製造での使用にある。

本発明は上記効果を有する医薬品の製造での式(A)の化合物の使用に関するものである。

#### 【0222】

本発明はさらに、式(1)～(XVIII)の化合物の使用に関するものである。

本発明のさらに他の対象は、化合物(1)の治療に効果的な服用量を必要に応じて治療上許容されるベヒクルまたは付形剤と組み合わせて投与することから成る上記疾患の治療方法にある。

本発明はさらに、式(1)～(XVIII)の化合物の治療に効果的な服用量を投与することから成る方法に関するものである。

上記の場合、各活性成分の量は患者の状態に依存するが、適切な有効量は一般に10～500mg/日、活性体の場合には1～10mg/日である。この服用量は化合物を基礎としたもので、塩、水化物またはその水和塩の場合には変える必要がある。

以下、本発明の実施例を示す。

#### 【0223】

##### 【実施例】

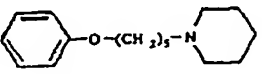
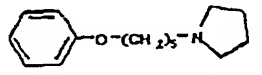
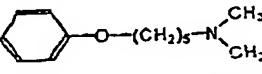
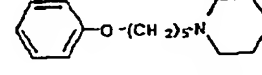
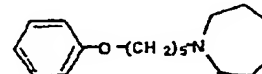
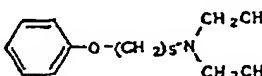
合成された化合物の構造、その調整法、融解点、再結晶溶剤および元素分析結果は[表1]に要約してある。

#### 【0224】

##### 【表1】

( 131 )

特表2002-521463

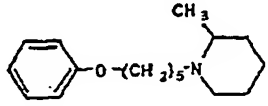
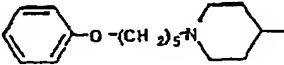
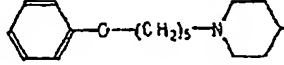
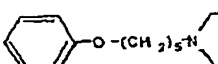
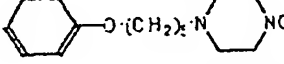
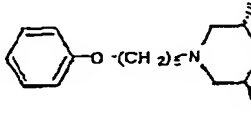
N	化学式 構造 名称	融点 (再結晶溶媒)	分析値 (計算値)	方法
1	$C_{16}H_{25}NO; C_2H_2O_4$  1-(5-フェノキシペンチル)-ピペリジン 水素オキシレート	143-145°C (絶対エタノール)	C: 64.06 (64.07) H: 8.09 (8.16) N: 4.14 (4.15)	A
2	$C_{15}H_{23}NO; C_2H_2O_4$  1-(5-フェノキシペンチル)-ピロリジン 水素オキシレート	153-155°C (絶対エタノール)	C: 63.06 (63.14) H: 7.78 (7.79) N: 4.42 (4.33)	A
3	$C_{14}H_{23}NO; C_2H_2O_4$  N-メチル-1-(5-フェノキシペンチル)-エチルアミン 水素オキシレート	122-124°C (絶対エタノール)	C: 61.74 (61.72) H: 8.24 (8.09) N: 4.52 (4.50)	A
4	$C_{15}H_{23}NO_2; C_2H_2O_4$  1-(5-フェノキシペンチル)-ヘキサメチレンイミン 水素オキシレート	166-168°C (絶対エタノール)	C: 60.10 (60.16) H: 7.45 (7.31) N: 4.08 (4.13)	A
5	$C_{17}H_{27}NO; C_2H_2O_4$  1-(5-フェノキシペンチル)-ヘキサメチレンイミン 水素オキシレート	132-134°C (絶対エタノール)	C: 64.70 (64.93) H: 8.34 (8.32) N: 3.85 (3.99)	A
6	$C_{16}H_{27}NO; C_2H_2O_4$  N-エチル-N-(5-フェノキシペンチル)-プロピルアミン 水素オキシレート	90-91°C (イソプロピル)	C: 63.60 (63.69) H: 8.81 (8.61) N: 3.97 (4.13)	B

【 0 2 2 5 】

【表2】

( 132 )

特表2002-521463

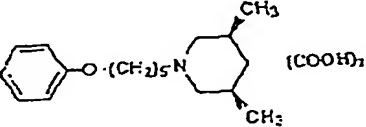
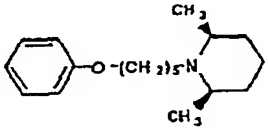
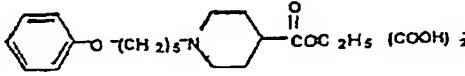
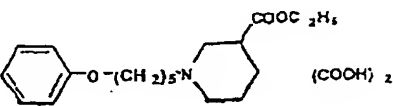
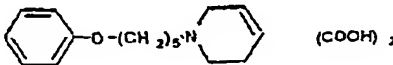
7	$C_{17}H_{27}NO; 1.1 C_2H_2O_4$  $1.1 (COOH)_2$ 1-(5-フェノキシペンチル)-2-メチル・ピペリジン 水素イオン化率	$80-83^{\circ}C$ (インプロピル アルコール)	$C: 64.15 (63.98)$ $H: 8.42 (8.17)$ $N: 3.97 (3.89)$	B
8	$C_{19}H_{31}NO; C_2H_2O_4$  $1 (COOH)_2$ 1-(5-フェノキシペンチル)-4-プロピル・ピペリジン 水素イオン化率	$165-166^{\circ}C$ 絶対エタノール	$C: 66.27 (66.46)$ $H: 8.94 (8.76)$ $N: 3.72 (3.69)$	B
9	$C_{17}H_{27}NO; C_2H_2O_4$  $1 (COOH)_2$ 1-(4-フェノキシペンチル)-4-メチル・ピペリジン 水素イオン化率	$151-152^{\circ}C$ 絶対エタノール	$C: 64.87 (64.93)$ $H: 8.41 (8.32)$ $N: 4.01 (3.99)$	B
10	$C_{17}H_{27}NO; C_2H_2O_4$  $1 (COOH)_2$ 1-(5-フェノキシペンチル)-2-メチル・ピペリジン 水素イオン化率	$140-141^{\circ}C$ (インプロピル アルコール)	$C: 65.55 (64.93)$ $H: 8.49 (8.32)$ $N: 4.00 (3.99)$	B
11	$C_{17}H_{26}N_2O_2; C_2H_2O_4$  $1 (COOH)_2$ 1-アセチル-4-(5-フェノキシペンチル)-ピペリジン 水素イオン化率	$186-188^{\circ}C$ 絶対エタノール	$C: 59.78 (59.99)$ $H: 7.47 (7.42)$ $N: 7.35 (7.36)$	B
12	$C_{18}H_{29}NO; 1.05 C_2H_2O_4$  $1.05 (COOH)_2$ 1-(5-フェノキシペンチル)-3,5-trans-ジメチル・ピペリジン 水素イオン化率	$154-155^{\circ}C$ 絶対エタノール	$C: 65.16 (65.25)$ $H: 8.61 (8.47)$ $N: 3.66 (3.79)$	B

【 0 2 2 6 】

【表3】

( 133 )

特表2002-521463

13	$C_{18}H_{29}NO; C_2H_2O_4$  1-(5-フェノキシペンチル)-3,5-ジメチル-2-ピペリジン 水素オキシサレート	154-155°C (イソプロピル アルコール)	C: 65.62 (55.73) H: 8.64 (8.55) N: 3.63 (3.83)	B
14	$C_{18}H_{29}NO; HCl$  1-(5-フェノキシペンチル)-2,6-ジメチル-ピペリジン 水素オキシサレート	135-136°C (アセトン)	C: 69.16 (69.32) H: 9.79 (9.70) N: 4.28 (4.49)	B
15	$C_{19}H_{29}NO_3; C_2H_2O_4$  4-カルボエトキシ-1-(5-フェノキシペンチル)-2-ピペリジン 水素オキシサレート	149-150°C	C: 61.16 (61.60) H: 7.76 (7.63) N: 3.40 (3.42)	B
16	$C_{19}H_{29}NO_3; C_2H_2O_4$  3-カルボエトキシ-1-(5-フェノキシペンチル)-2-ピペリジン 水素オキシサレート	117-118°C (ノンプロピル アルコール)	C: 61.54 (61.60) H: 7.87 (7.63) N: 3.29 (3.42)	B
17	$C_{16}H_{23}NO; C_2H_2O_4$  1-(5-フェノキシペンチル)-1,2,3,4-テトラヒドロピペリジン 水素オキシサレート	177-179°C (メタノール)	C: 64.19 (64.46) H: 7.49 (7.51) N: 4.25 (4.18)	B

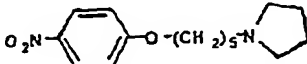
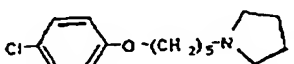
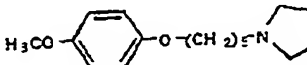
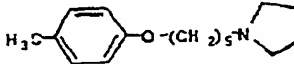
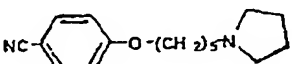
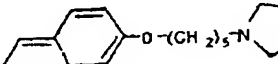
【 0 2 2 7 】

【表4】



( 134 )

特表2002-521463

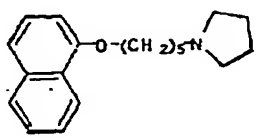
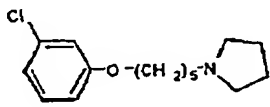
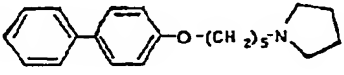
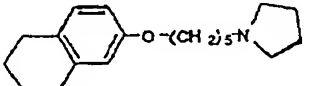
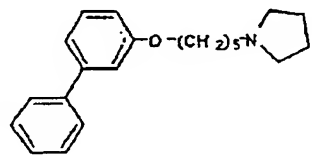
18	$C_{15}H_{22}N_2O_3, C_2H_2O_4; 0.2 H_2O$  1-[5-(4-ニトロフェノキシ)-ペンチル]-ピロリジン 水素オキシサレート	145-147°C (絶対エタノール)	C: 54.89 (54.89) H: 6.68 (6.61) N: 7.41 (7.53)	C
19	$C_{15}H_{22}ClNO; C_2H_2O_4$  1-[5-(4-クロロフェノキシ)-ペンチル]-ピロリジン 水素オキシサレート	139-141°C (絶対エタノール)	C: 57.00 (57.06) H: 6.53 (6.76) N: 3.79 (3.91) Cl: 10.24 (9.91)	C
20	$C_{16}H_{25}NO_2; C_2H_2O_4$  1-[5-(4-メチルフェノキシ)-ペンチル]-ピロリジン 水素オキシサレート	115-116°C (絶対エタノール)	C: 61.22 (61.17) H: 7.72 (7.70) N: 4.03 (3.96)	C
21	$C_{16}H_{25}NO; C_2H_2O_4$  1-[5-(4-メチルフェノキシ)-ペンチル]-ピロリジン 水素オキシサレート	138-140°C (絶対エタノール)	C: 64.05 (64.97) H: 8.00 (8.07) N: 4.10 (4.15)	C
22	$C_{16}H_{22}N_2O; 1.1 C_2H_2O_4$  1-[5-(4-シアノフェノキシ)-ペンチル]-ピロリジン 水素オキシサレート	129-130°C (絶対エタノール)	C: 61.24 (61.16) H: 6.81 (5.82) N: 7.95 (7.84)	C
23	$C_{19}H_{25}NO; C_2H_2O_4$  1-[5-(2-ナフチルオキシ)-ペンチル]-ピロリジン	166-167°C (メタノール)	C: 67.42 (67.54) H: 7.26 (7.29) N: 3.66 (3.75)	C

【0228】

【表5】

( 135 )

特表2002-521463

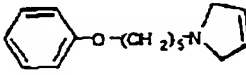
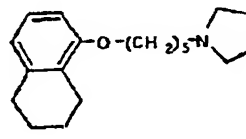
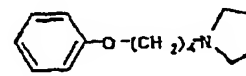
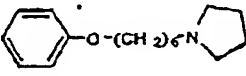
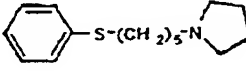
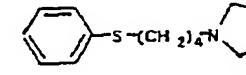
24	$C_{19}H_{25}NO$ ; 1.25 $C_2H_2O_4$  1-[(1-ナフチルオキシ)ベンチル]ピロリジン 水素オキシサレート	160-163°C (メタノール)	C: 55.12 (65.22) H: 7.17 (7.00) N: 3.52 (3.54)	C
25	$C_{15}H_{22}ClNO$ ; $C_2H_2O_4$  1-[E-(2-クロロフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン 水素オキシサレート	131-132°C (絶対エタノール)	C: 56.94 (57.06) H: 6.67 (6.76) N: 3.74 (3.91) Cl: 9.64 (9.91)	C
26	$C_{21}H_{27}NO$ ; $C_2H_2O_4$  1-[5-(フェニルフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン 水素オキシサレート	189-190°C (絶対エタノール)	C: 69.16 (69.15) H: 7.39 (7.32) N: 3.39 (3.51)	C
27	$C_{19}H_{29}NO$ ; $C_2H_2O_4$  1-[5-2-(5,6,7,8-テトラヒドロナフチル)-オキシ]- ベンチル]-ピロリジン 水素オキシサレート	131-132°C (絶対エタノール)	C: 66.73 (66.82) H: 8.37 (8.28) N: 3.68 (3.71)	C
28	$C_{21}H_{27}NO$ ; 1.1 $C_2H_2O_4$  1-[5-(3-フェニルフェノキシ)-ベンチル]-ピロリジン 水素オキシサレート	155-157°C (絶対エタノール)	C: 68.40 (68.22) H: 7.04 (7.21) N: 3.45 (3.43)	C

[ 0 2 2 9 ]

【表6】

( 136 )

特表2002-521463

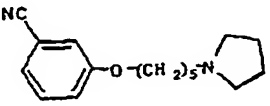
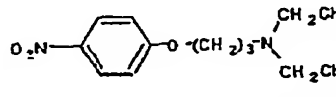
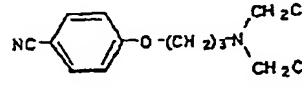
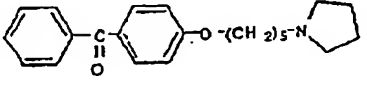
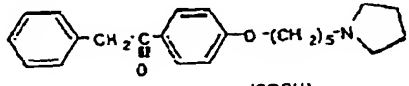
29	<p>ピロリジン C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO; C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub></p>  <p>(COOH)<sub>2</sub></p> <p>1-(5-フェノキシペンチル)-2,5-ジヒドロピロロール 水素オキシレート</p>	140-141°C (絶対エタノール)	C: 63.45 (63.54) H: 7.26 (7.21) N: 4.26 (4.36)	B
30	<p>C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>NO; C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub></p>  <p>(COOH)<sub>2</sub></p> <p>1-(15-[1-(5,3,7,8-テトラヒドロナフチル)-オキシ]ペンチル)- ピロリジン 水素オキシレート</p>	148-149°C (絶対エタノール)	C: 66.99 (66.82) H: 8.47 (8.28) N: 3.72 (3.71)	C
31	<p>C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO; C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub></p>  <p>(COOH)<sub>2</sub></p> <p>1-(4-フェノキシペンチル)-ピロリジン 水素オキシレート</p>	143-144°C (絶対エタノール)	C: 62.25 (62.12) H: 7.46 (7.49) N: 4.49 (4.53)	C
32	<p>C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO; 1.1 C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub></p>  <p>1.1 (COOH)<sub>2</sub></p> <p>1-(8-フェノキシヘキシル)-ピロリジン 水素オキシレート</p>	146-147°C (絶対エタノール)	C: 63.06 (63.10) H: 8.03 (7.91) N: 4.32 (4.04)	C
33	<p>C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>NS; 1.1 C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub></p>  <p>1.1 (COOH)<sub>2</sub></p> <p>水素オキシレート</p>	150-152°C (絶対エタノール)	C: 59.52 (59.29) H: 7.44 (7.29) N: 4.06 (4.02)	C
34	<p>C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NS; C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub></p>  <p>(COOH)<sub>2</sub></p> <p>1-(4-フェニルチオペンチル)-ピロリジン 水素オキシレート</p>	114-115°C (絶対エタノール)	C: 59.24 (59.05) H: 7.16 (7.12) N: 4.15 (4.30) S: 9.79 (9.85)	C

【0230】

【表7】

( 138 )

特表2002-521463

41	$C_{15}H_{22}N_2O_7; C_2H_2O_4$  1-[5-(3-シアノフェノキシ)-ペンチル]-ピロリジン 水素オキシレート	119-120°C (絶対エタノール)	C: 61.95 (62.05) H: 6.88 (6.94) N: 8.00 (8.04)	C
42	$C_{13}H_{20}N_2O_3; C_2H_2O_4$  1-[3-(4-ニトロフェノキシ)-プロピル]-ジエチルアミン 水素オキシレート	160-161°C (絶対エタノール/ メタノール) 1:1	C: 52.46 (52.63) H: 6.49 (6.48) N: 8.10 (8.12)	F
43	$C_{14}H_{20}N_2O_3; C_2H_2O_4$  1-[3-(4-シアノフェノキシ)-プロピル]-ジエチルアミン 水素オキシレート	148-150°C (絶対エタノール)	C: 59.40 (59.62) H: 6.82 (6.88) N: 8.60 (8.69)	F
44	$C_{22}H_{27}NO_7; C_2H_2O_4$  1-[5-(4-ベンゾフェノキシ)-ペンチル]-ピロリジン 水素オキシレート	141-142°C (絶対エタノール)	C: 67.17 (67.43) H: 6.80 (6.84) N: 3.18 (3.28)	D
45	$C_{23}H_{29}NO_7; C_2H_2O_4$  1-[4-(ベンチルアセチル)フェノキシ]ペンチル ピロリジン水素オキシレート	177-178°C (絶対エタノール)	C: 67.77 (68.01) H: 7.09 (7.08) N: 3.26 (3.17)	D

【 0 2 3 2 】

【表9】

( 139 )

特表2002-521463

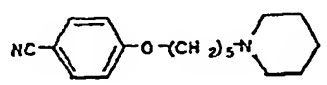
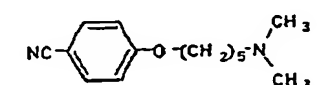
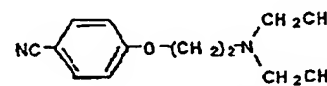
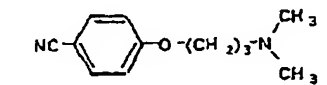
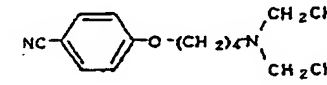
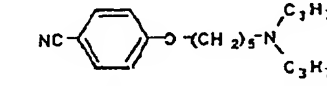
46	<p>ベンチルジエチルアミン</p> <p><math>C_{15}H_{23}NO_2</math>; 1.1 <math>C_2H_2O_4</math></p> <p>1.1 (COOH) 2</p> <p>1-[(4-{[1-(4-aminophenoxy)phenyl]butyl}pyrrolidin-1-yl)propan-1-one]ジアン 水素オキシサレート</p>	<p>108-110°C</p> <p>(絶対エタノール)</p>	<p>C: 59.30 (59.30)</p> <p>H: 7.47 (7.29)</p> <p>N: 4.18 (4.02)</p>	F
47	<p><math>C_{17}H_{26}N_2O_2</math>; <math>C_2H_2O_4</math></p> <p>(COOH) 2</p> <p>1-[(5-{[4-(4-aminophenoxy)phenyl]butyl}pyrrolidin-1-yl)propan-1-one]ジアン 水素オキシサレート</p>	<p>142-144°C</p> <p>(絶対エタノール)</p>	<p>C: 59.67 (59.99)</p> <p>H: 7.55 (7.42)</p> <p>N: 7.25 (7.36)</p>	C
48	<p><math>C_{21}H_{27}NO_2</math>; <math>C_2H_2O_4</math></p> <p>(COOH) 2</p> <p>1-[(5-{[4-(4-aminophenoxy)phenyl]butyl}pyrrolidin-1-yl)propan-1-one]ジアン 水素オキシサレート</p>	<p>135-135°C</p> <p>(絶対エタノール)</p>	<p>C: 66.49 (66.49)</p> <p>H: 7.05 (7.04)</p> <p>N: 3.24 (3.37)</p>	D
49	<p><math>C_{22}H_{28}N_2O_2</math>; 1.1 <math>C_2H_2O_4</math></p> <p>1.1 (COOH) 2</p> <p>1-[(5-{[4-(4-aminophenoxy)phenyl]butyl}pyrrolidin-1-yl)propan-1-one]ジアン 水素オキシサレート</p>	<p>176-178°C</p> <p>(絶対エタノール)</p>	<p>C: 64.56 (64.38)</p> <p>H: 6.89 (6.74)</p> <p>N: 6.26 (5.20)</p>	E2
50	<p><math>C_{17}H_{27}NO_2</math>; <math>C_2H_2O_4</math></p> <p>(COOH) 2</p> <p>1-[(5-{[4-(4-aminophenoxy)phenyl]butyl}pyrrolidin-1-yl)propan-1-one]ジアン 水素オキシサレート</p>	<p>102-104°C</p> <p>(絶対エタノール)</p>	<p>C: 61.89 (62.11)</p> <p>H: 7.94 (7.96)</p> <p>N: 3.77 (3.81)</p>	G
51	<p><math>C_{16}H_{24}N_2O</math>; <math>C_2H_2O_4</math></p> <p>(COOH) 2</p> <p>水素オキシサレート</p>	<p>120-122°C</p> <p>(絶対エタノール)</p>	<p>C: 61.56 (61.70)</p> <p>H: 7.54 (7.48)</p> <p>N: 7.87 (7.99)</p>	H

[ 0 2 3 3 ]

【表 1 0】

( 140 )

特表2002-521463

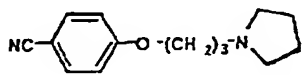
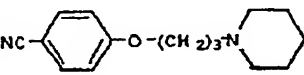
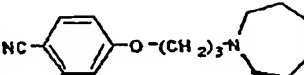
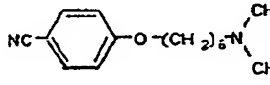
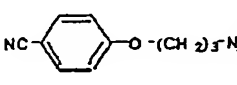
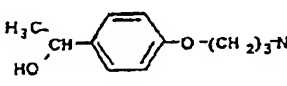
52	$C_{17}H_{24}N_2O; C_2H_2O_4$  1-[5-(4-シアノフェノキシ)ペンチル]ピペリジン 水素オキシサレート	115-116°C (絶対エタノール)	C: 62.62 (62.97) H: 7.20 (7.23) N: 7.76 (7.73)	H
53	$C_{14}H_{20}N_2O; C_2H_2O_4$  N-[5-(4-シアノフェノキシ)-2,2-ジメチルペンチル]ジメチルアミン 水素オキシサレート	148-149°C (絶対エタノール)	C: 59.68 (59.62) H: 6.76 (6.88) N: 8.57 (8.69)	H
54	$C_{13}H_{18}N_2O; C_2H_2O_4$  N-(2-(4-シアノフェノキシ)-2-エチルピペリジン)ジエチルアミン 水素オキシサレート	124-125°C (絶対エタノール)	C: 58.15 (58.43) H: 6.30 (6.54) N: 8.95 (9.09)	H
55	$C_{12}H_{16}N_2O; C_2H_2O_4$  N-(3-(4-シアノフェノキシ)-3-メチルピペリジン)ジメチルアミン 水素オキシサレート	166-167°C (絶対エタノール / メタノール) 1:1	C: 57.01 (57.14) H: 6.02 (6.16) N: 9.46 (9.52)	H
56	$C_{15}H_{22}N_2O; C_2H_2O_4$  N-(4-(4-シアノフェノキシ)-4-エチルピペリジン)ジエチルアミン 水素オキシサレート	143-145°C (絶対エタノール)	C: 60.80 (60.70) H: 7.11 (7.19) N: 8.22 (8.23)	H
57	$C_{18}H_{28}N_2O; C_2H_2O_4$  N-(5-(4-シアノフェノキシ)-5-プロピルピペリジン)ジエチルアミン 水素オキシサレート	134-136°C (絶対エタノール)	C: 63.38 (63.47) H: 8.11 (7.99) N: 7.29 (7.40)	H

[ 0 2 3 4 ]

【表 11】

( 141 )

特表2002-521463

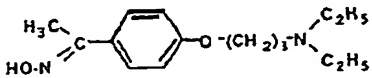
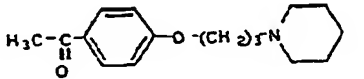
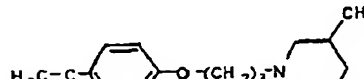
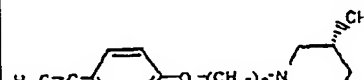
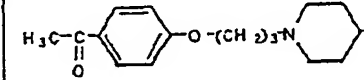
58	$C_{14}H_{18}N_2O; 1.1 C_2H_2O_4$  $1.1 (COOH)_2$ 1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]ピロリジン 水素オキサレート	163-165°C (絶対エタノール)	C: 58.95 (59.08) H: 6.23 (6.18) N: 8.43 (8.51)	H
59	$C_{15}H_{20}N_2O; 1.05 C_2H_2O_4$  $1.05 (COOH)_2$ 1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]ピペリジン 水素オキサレート	151-153°C (絶対エタノール)	C: 60.62 (60.61) H: 6.66 (6.57) N: 8.25 (8.27)	H
60	$C_{16}H_{22}N_2O; 1.05 C_2H_2O_4$  $1.05 (COOH)_2$ 1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]ヘプタメチレンイミン 水素オキサレート	124-125°C (絶対エタノール)	C: 61.62 (61.60) H: 6.94 (6.88) N: 7.87 (7.94)	H
61	$C_{17}H_{26}N_2O; C_2H_2O_4$  $(COOH)_2$ N-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]ジエチルアミン 水素オキサレート	110-112°C (絶対エタノール)	C: 62.90 (62.62) H: 7.76 (7.74) N: 7.61 (7.69)	H
62	$C_{16}H_{24}N_2O; C_2H_2O_4$  $(COOH)_2$ N-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]ジプロピルアミン 水素オキサレート	127-128°C (絶対エタノール)	C: 61.57 (61.70) H: 7.57 (7.48) N: 7.91 (7.99)	H
63	$C_{15}H_{25}NO_2; C_2H_2O_4; 0.5 H_2O$  $(COOH)_2$ $0.5 H_2O$ N-[3-(4-(1-ヒドロキシエチル)フェノキシ)プロピル]ジエチルアミン	33-36°C (イソプロピル アルコール)	C: 58.15 (58.27) H: 8.15 (8.05) N: 4.21 (4.00)	G

【 0 2 3 5 】

【表 1 2】

( 142 )

特表2002-521463

64	$C_{15}H_{24}N_2O_2; C_2H_2O_4$  4-(3-エチルアミノプロポキシ)フェノール-オキシム 水素オキシレート	99-100°C (絶対エタノール)	C: 57.26 (57.61) H: 7.47 (7.39) N: 7.72 (7.90)	J
65	$C_{16}H_{23}NO_2; C_2H_2O_4$  1-[3-(4-アセチルフェノキシプロピル)ピペリジン] 水素オキシレート	159-160°C (絶対エタノール)	C: 61.18 (61.52) H: 7.11 (7.17) N: 3.96 (3.99)	K
66	$C_{17}H_{25}NO_2; C_2H_2O_4$  1-[3-(4-アセチルフェノキシプロピル)2-メチルピペリジン] 水素オキシレート	143-144°C (絶対エタノール)	C: 62.11 (62.45) H: 7.41 (7.45) N: 3.79 (3.83)	K
67	$C_{18}H_{27}NO_2; C_2H_2O_4$  1-[3-(4-アセチルフェノキシプロピル)-3,5-trans-ジメチル ピペリジン]水素オキシレート	171-172°C (絶対エタノール)	C: 63.06 (63.31) H: 7.44 (7.70) N: 3.64 (3.69)	K
68	$C_{17}H_{25}NO_2; C_2H_2O_4$  1-[3-(4-アセチルフェノキシプロピル)-4-メチルピペリジン] 水素オキシレート	160-161°C (絶対エタノール)	C: 62.47 (62.45) H: 7.46 (7.45) N: 3.77 (3.83)	K

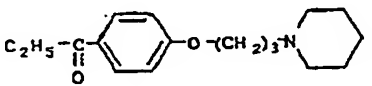
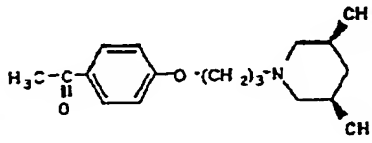
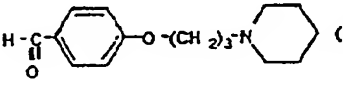
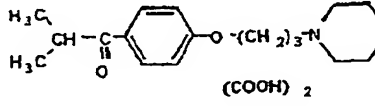
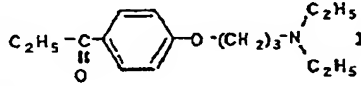
【 0 2 3 6 】

【表 1 3】



( 143 )

特表2002-521463

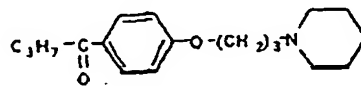
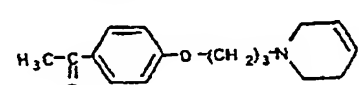
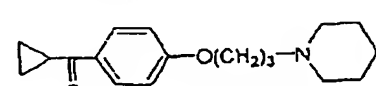
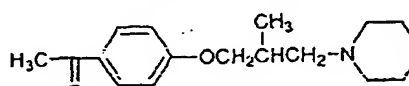
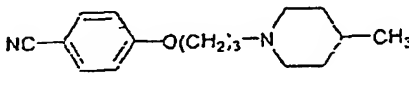
69	$C_{17}H_{25}NO_2; C_2H_2O_4$  $(COOH)_2$ 1-[3-(4-エトキシベンゾイルオキシプロピル)]ピペリジン 水素オキシレート	148-149°C (絶対エタノール)	C: 62.54 (62.45) H: 7.51 (7.45) N: 3.79 (3.83)	L
70	$C_{18}H_{27}NO_2; C_2H_2O_4$  $(COOH)_2$ 1-[3-(4-イソプロピルフェノキシ)プロピル]-3,5-ジメチルピペリジン 水素オキシレート	174-175°C (絶対エタノール)	C: 63.22 (63.31) H: 7.60 (7.70) N: 3.64 (3.69)	K
71	$C_{15}H_{21}NO_2; C_2H_2O_4$  $(COOH)_2$ 1-[3-(4-ホルミルフェノキシ)プロピル]ピペリジン 水素オキシレート	152-153°C (絶対エタノール)	C: 60.23 (60.52) H: 6.81 (6.87) N: 4.15 (4.15)	L
72	$C_{18}H_{27}NO_2; C_2H_2O_4$  $(COOH)_2$ 1-[3-(4-イソブチルフェノキシ)プロピル]ピペリジン 水素オキシレート	121-122°C (絶対エタノール)	C: 63.02 (63.31) H: 7.73 (7.70) N: 3.66 (3.69)	L
73	$C_{16}H_{25}NO_2; 1.5 C_2H_2O_4$  $1.5 (COOH)_2$ N-[3-(4-エトキシベンゾイルオキシプロピル)ピペリジン] 水素オキシレート	113-120°C (絶対エタノール)	C: 57.27 (57.28) H: 7.00 (7.08) N: 3.47 (3.52)	L

[ 0 2 3 7 ]

【表 1 4】

( 144 )

特表2002-521463

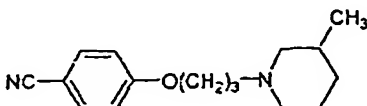
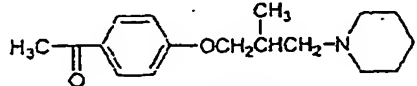
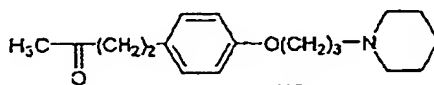
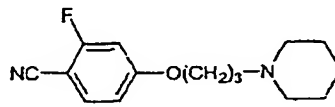
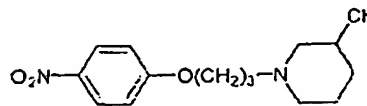
74	$C_{18}H_{27}NO_2; C_2H_2O_4$  $(COOH)_2$ 1-[3-(4-tert-butylフェノキシ)プロピル]ピペリジン 水素オキシレート	138-139°C (絶対エタノール)	C: 63.09 (63.31) H: 7.78 (7.70) N: 3.75 (3.69)	L
75	$C_{16}H_{21}NO_2; 1.1 C_2H_2O_4$  $1.1 (COOH)_2$ 1-[3-(4-アセチルフェノキシ)プロピル]ピペリジン 水素オキシレート	143-144°C (絶対エタノール)	C: 61.21 (61.00) H: 6.25 (6.52) N: 4.00 (3.91)	K
76	$C_{18}H_{25}NO_2; 1.05 C_2H_2O_4$  $1.05 (COOH)_2$ 1-[3-(4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ)プロピル]ピペリジン 水素オキシレート	177-179°C (絶対エタノール)	C: 63.10 (63.21) H: 7.28 (7.15) N: 3.61 (3.67)	L
77	$C_{17}H_{25}NO_2; 1.1 C_2H_2O_4$  $1.1 (COOH)_2$ 1-[3-(4-(2-メチル-2-オキソエチル)フェノキシ)プロピル]ピペリジン 水素オキシレート	149-151°C (絶対エタノール)	C: 61.72 (61.59) H: 7.59 (7.32) N: 3.74 (3.74)	M
78	$C_{16}H_{22}N_2O; HCl; 0.1 H_2O$  $HCl; 0.1 H_2O$ 1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-4-メチル-1,4-ジアゼパン	200-202°C (絶対エタノール ジエチルエーテル) 1:1	C: 64.57 (64.79) H: 3.02 (7.88) N: 9.30 (9.44)	N

【0238】

【表15】

( 145 )

特表2002-521463

79	$C_{16}H_{22}N_2O \cdot HCl$  $HCl$ 1 (3) (4 シアノフェノキシプロピル)ピペリジン塩酸	171-173°C (絶対エタノール /ジエチルエーテル) 1:1	C: 64.87 (65.18) H: 8.01 (7.86) N: 9.40 (9.50)	N
80	$C_{17}H_{25}NO_2 \cdot C_2H_2O_4$  $(COOH)_2$ 1 (3) (4 アセチルフェノキシ) 2 (5) メチルプロピルピペリジン 水素オキシレート	148-150°C (絶対エタノール)	C: 62.20 (62.45) H: 7.46 (7.45) N: 3.73 (3.83)	M
81	$C_{18}H_{27}NO_2 \cdot HCl$  $HCl$ 1 (3) (4) オキシプロピルフェノキシプロピルピペリジン塩酸	148-150°C アセトン	C: 66.10 (66.34) H: 8.92 (8.66) N: 4.16 (4.30)	O
82	$C_{15}H_{19}FN_2O \cdot HCl \cdot 0.25 H_2O$  $HCl \cdot 0.25 H_2O$ 1 (3) (4 シアノ 3 フルオロフェノキシ)プロピルピペリジン塩酸	157-159°C (絶対エタノール /ジエチルエーテル) 1:1	C: 59.13 (59.40) H: 6.60 (6.81) N: 5.94 (9.24)	L
83	$C_{15}H_{22}N_2O_3 \cdot C_2H_2O_4$  $(COOH)_2$ 水素オキシレート	172-174°C (絶対エタノール)	C: 55.45 (55.43) H: 6.55 (6.57) N: 7.58 (7.60)	N

[ 0 2 3 9 ]

[表 1 6]

( 146 )

特表2002-521463

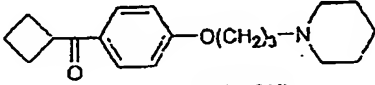
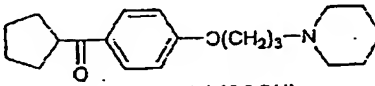
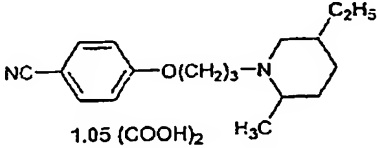
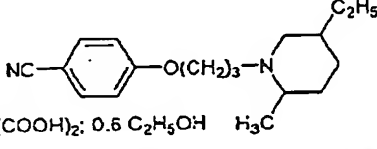
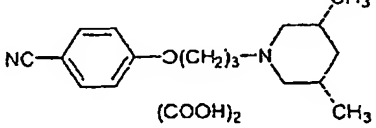
84	$C_{16}H_{22}N_2O; HCl$  $HCl$ 1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-2-メチルピペリジン 塩酸	177-180°C (絶対エタノール/ ジエタニール 1:5)	C: 64.96 (65.18) H: 7.79 (7.86) N: 9.44 (9.50)	N
85	$C_{15}H_{22}N_2O_3; C_2H_2O_4$  $(COOH)_2$ 1-[3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル]-2-メチルピペリジン 水素オキシレート	151-153°C (絶対エタノール)	C: 55.38 (55.43) H: 6.57 (6.57) N: 7.40 (7.60)	N
86	$C_{15}H_{22}N_2O_3; 1.1 C_2H_2O_4$  $1.1 (COOH)_2$ 1-[3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル]-4-メチルピペリジン 水素オキシレート	119-121°C (絶対エタノール)	C: 54.52 (54.74) H: 6.55 (6.46) N: 7.19 (7.42)	N
87	$C_{16}H_{22}N_2O; 1.4 HCl; 1.5 H_2O$  $1.4 HCl; 1.5 H_2O$ 1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-2,6-ジメチルピペリジン 塩酸	180-182.5°C (絶対エタノール/ ジエタニール 1:5)	C: 58.52 (58.26) H: 8.20 (8.17) N: 7.90 (7.99)	N
88	$C_{18}H_{27}NO_2; C_2H_2O_4$  1-[3-(4-プロピオキシフェノキシ)プロピル]-2-メチルピペリジン 水素オキシレート	135-136°C エタノール/ 絶対エタノール 1:1)	C: 63.34 (63.31) H: 7.63 (7.70) N: 3.65 (3.69)	N

【 0 2 4 0 】

【表 1 7】

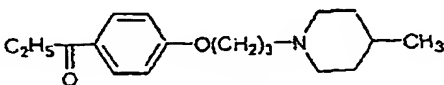
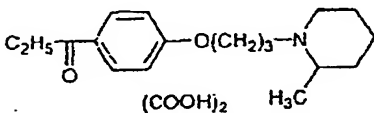
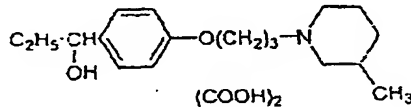
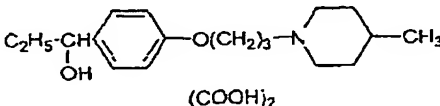
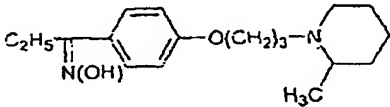
( 147 )

特表2002-521463

85	$C_{19}H_{27}NO_2; 1.8 C_2H_2O_4$  $1.8 (COOH)_2$ 1-[3-(4-シクロプロパンカルボニルフェノキシ)プロピル] ベンゾ酸オキサレート	80-82°C (絶対エタノール)	C: 58.54 (58.57) H: 6.57 (6.65) N: 2.97 (3.02)	L
90	$C_{20}H_{29}NO_2; 1.1 C_2H_2O_4$  $1.1 (COOH)_2$ 1-[2-(4-シクロペンタンカルボニルフェノキシ) プロピル]ピペリジン水素オキサレート	143-145°C (絶対エタノール ジエチルエーテル 1:1)	C: 64.39 (64.33) H: 7.78 (7.59) N: 3.36 (3.38)	L
91	$C_{18}H_{26}N_2O; 1.05 C_2H_2O_4$  $1.05 (COOH)_2$ 1-[3-(4-シクロフェノキシ)プロピル]-cis-2-メチル 5-エチルピペリジン水素オキサレート	158-159°C (絶対エタノール)	C: 63.38 (63.37) H: 7.19 (7.43) N: 7.22 (7.35)	N
92	$C_{18}H_{26}N_2O; 1.4 C_2H_2O_4; 0.6 C_2H_5OH$  $1.4 (COOH)_2; 0.6 C_2H_5OH$ 1-[3-(4-シクロフェノキシ)プロピル]-trans-2-メチル 5-エチルピペリジン水素オキサレート	粘着オイル (絶対エタノールの 除去後)	C: 59.89 (60.04) H: 7.39 (7.42) N: 6.31 (6.37)	N
93	$C_{17}H_{24}N_2O; C_2H_2O_4$  $(COOH)_2$ 1-[3-(4-シクロフェノキシ)プロピル]-cis-2,5 ジメチルピペリジン水素オキサレート	161-163°C (絶対エタノール)	C: 62.73 (62.97) H: 7.28 (7.23) N: 7.64 (7.73)	N

【 0 2 4 1 】

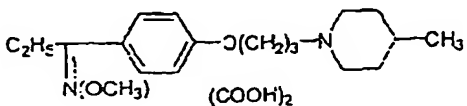
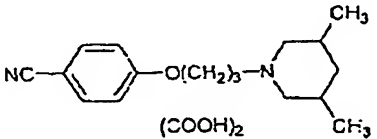
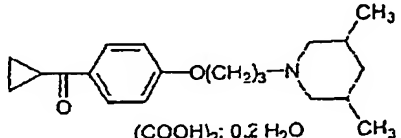
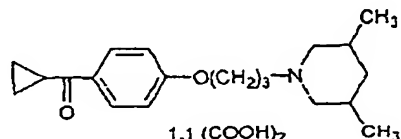
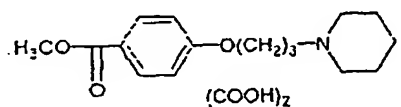
【表 18】

94	$C_{18}H_{27}NO_2$ ; 1.1 $C_2H_2O_4$  1.1 (COOH) <sub>2</sub> 1-[3-(4-プロピオンルフェノキシ)プロピル]-4-メチルピペリジン 水素オキサレート	163-165°C メタノール/ 絶対エタノール 1:1	C: 62.43 (62.46) H: 7.67 (7.58) N: 3.55 (3.61)	N
95	$C_{18}H_{27}NO_2$ ; $C_2H_2O_4$  (COOH) <sub>2</sub> H <sub>3</sub> C 1-[3-(4-プロピオンルフェノキシ)プロピル]-2-メチルピペリジン 水素オキサレート	92-94°C メタノール/ 絶対エタノール 1:1	C: 63.01 (63.31) H: 7.79 (7.70) N: 3.61 (3.59)	N
96	$C_{18}H_{29}NO_2$ ; $C_2H_2O_4$  (COOH) <sub>2</sub> 1-[3-(4-(1-ヒドロキシプロピル)フェノキシ)プロピル]-4-メチルピペリジン 水素オキサレート	144-145°C メタノール/ 絶対エタノール 1:1	C: 62.95 (62.97) H: 8.13 (8.19) N: 3.54 (3.67)	P
97	$C_{18}H_{29}NO_2$ ; $C_2H_2O_4$  (COOH) <sub>2</sub> 1-[3-(4-(1-ヒドロキシプロピル)フェノキシ)プロピル]-4-メチルピペリジン 水素オキサレート	162-183°C メタノール/ 絶対エタノール 1:1	C: 62.64 (62.97) H: 8.31 (8.19) N: 3.62 (3.67)	P
98	$C_{18}H_{26}N_2O_2$ ; HCl; 0.1 H <sub>2</sub> O  HCl; 0.1 H <sub>2</sub> O 1-[3-(4-プロピオンルフェノキシ)プロピル]-2-メチルピペリジン オキシム塩	151-153°C 絶対エタノール/ ジエチルエーテル 1:1	C: 62.91 (63.09) H: 8.64 (8.59) N: 8.28 (8.17)	J

【表 19】

( 149 )

特表2002-521463

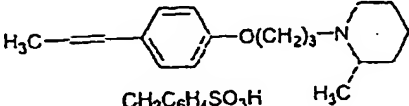
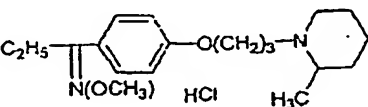
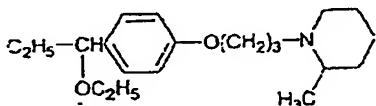
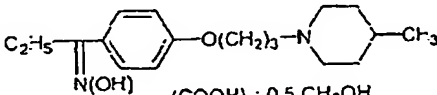
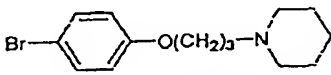
99	$C_{19}H_{26}N_2O_2; C_2H_2O_4$  $(COOH)_2$ 1-[3-(4-プロピオンフェノキシプロピル)-4-メチル ピペリジン]プロピオン酸オキサレート	179-181°C メタノール / 絶対エタノール 1:1	C: 51.86 (51.75) H: 7.81 (7.90) N: 6.82 (5.86)	Q
100	$C_{17}H_{24}N_2O; C_2H_2O_4$  $(COOH)_2$ 1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-trans-3,5-ジメチル ピペリジン 水素オキサレート	163-165°C 絶対エタノール	C: 63.04 (62.97) H: 7.10 (7.23) N: 7.53 (7.73)	N
101	$C_{20}H_{29}NO_2; C_2H_2O_4; 0.2 H_2O$  $(COOH)_2; 0.2 H_2O$ 1-[3-(4-シクロプロピルカルボニルフェノキシ)プロピル]-trans- 3,5-ジメチルピペリジン 水素オキサレート	136-138°C 絶対エタノール / ジエチルエーテル 1:1	C: 64.54 (64.59) H: 7.70 (7.74) N: 3.44 (3.42)	N
102	$C_{20}H_{29}NO_2; 1.1 C_2H_2O_4$  $1.1 (COOH)_2$ 1-[3-(4-シクロプロピルカルボニルフェノキシ)プロピル]-cis- 3,5-ジメチルピペリジン 水素オキサレート	130-132°C 絶対エタノール / ジエチルエーテル 1:1	C: 64.50 (64.33) H: 7.82 (7.59) N: 3.33 (3.38)	N
103	$C_{16}H_{23}NO_3; C_2H_2O_4$  $(COOH)_2$ 1-[3-(4-カルボメトキシフェノキシ)プロピル]ピペリジン 水素オキサレート	156-158°C メタノール	C: 55.03 (58.85) H: 6.76 (6.86) N: 3.77 (3.81)	L

【 0 2 4 3 】

【表 2 0】

( 150 )

特表2002-521463

104	$C_{18}H_{27}NO; C_7H_8SO_3$  $CH_3C_6H_4SO_3H$ 1-[(3-(4-プロピルフェノキシ)プロピル)-2-メチルピペリジン カルボキシレート塩	118-120°C (絶対エタノール/ ジエチルエーテル 1:3)	C: 67.26 (67.38) H: 7.83 (7.92) N: 3.08 (3.14)	R
105	$C_{19}H_{30}N_2O_2; HCl$  $HCl$ 1-[(3-(4-エトキシカルボニルフェノキシ)プロピル)-2-メチルピペリジン カルボキシ塩酸	185-187°C (絶対エタノール/ ジエチルエーテル 1:3)	C: 64.28 (64.30) H: 8.77 (8.80) N: 7.80 (7.89)	Q
106	$C_{20}H_{33}NO_2; C_7H_8SO_3; 0.3 H_2O$  $CH_3C_6H_4SO_3H; 0.3 H_2O$ 1-[(3-(4-エトキシカルボニルフェノキシ)プロピル)-2-メチル ピペリジンカルボキシレート塩	105-107°C (絶対エタノール/ ジエチルエーテル 1:3)	C: 65.25 (65.24) H: 8.44 (8.44) N: 2.80 (2.82)	S
107	$C_{18}H_{28}N_2O_2; C_2H_2O_4; 0.5 CH_3OH$  $(COOH)_2; 0.5 CH_3OH$ 1-[(3-(4-エトキシカルボニルフェノキシ)プロピル)-2-メチルピペリジン カルボキシ塩酸	157-160°C エタノール	C: 59.92 (59.98) H: 8.00 (7.86) N: 6.74 (6.82)	J
108	$C_{14}H_{20}BrNO; C_2H_2O_4$  $(COOH)_2$ 1-[(3-(4-ブロモフェノキシ)プロピル)-2-メチルピペリジン カルボキシ塩酸	175-177°C 絶対エタノール	C: 49.52 (49.50) H: 5.62 (5.71) N: 3.50 (3.61)	L

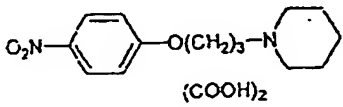
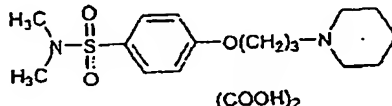
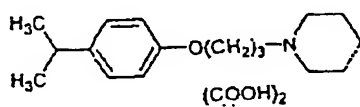
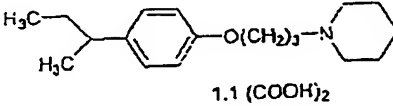
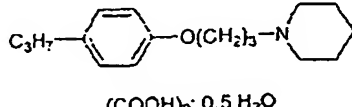
{ 0 2 4 4 }

【表 2 1】



( 151 )

特表2002-521463

109	$C_{14}H_{20}N_2O_3; C_2H_2O_4$  1-[3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル]ピペリジン 水素オキサレート	148-151°C ほぼエタノール	C: 54.14 (54.23) H: 6.26 (6.26) N: 7.88 (7.91)	L
110	$C_{16}H_{26}SN_2O_3; C_2H_2O_4$  1-[3-(4-(N,N-ジメチル・スルホニル)フェノキシ)プロピル] ピペリジン 水素オキサレート	149-153°C 絶対エタノール	C: 51.58 (51.91) H: 6.80 (6.78) N: 6.84 (6.73)	L
111	$C_{17}H_{27}NO; C_2H_2O_4$  1-[3-(4-イソプロピルフェノキシ)プロピル]ピペリジン 水素オキサレート	131-134°C ほぼエタノール	C: 64.68 (64.93) H: 8.50 (8.32) N: 3.96 (3.99)	L
112	$C_{18}H_{29}NO; 1.1 C_2H_2O_4$  1-[3-(4-isoブチルフェノキシ)プロピル]ピペリジン 水素オキサレート	133-136°C ほぼエタノール	C: 64.67 (64.79) H: 8.47 (8.40) N: 3.76 (3.74)	L
113	$C_{17}H_{27}NO; C_2H_2O_4; 0.5 H_2O$  1-[3-(4-プロピルフェノキシ)プロピル]ピペリジン 水素オキサレート	121-124°C ほぼエタノール	C: 63.46 (63.31) H: 8.36 (8.39) N: 3.92 (3.89)	L

【 0 2 4 5 】

【表 2 2】

( 152 )

特表2002-521463

114	$C_{16}H_{25}NO$ ; $C_2H_2O_4$ ; $0.5 H_2O$  $(COOH)_2$ ; $0.5 H_2O$ 1-[3-(4-エチルフェノキシ) プロピル] ピペリジン 水素オキサレート	148-151°C (絶対エタノール)	C: 62.65 (62.41) H: 7.88 (8.15) N: 4.42 (4.04)	L
-----	---	------------------------	--	---

【 0 2 4 6 】

【表 2 3】

No	構造	合成
115		 $\xrightarrow{(a) \text{ NaH}}$ $\xrightarrow{(b) \text{ Cl-tert-butyl}}$
116		 $\xrightarrow{(a) \text{ NaH}}$ $\xrightarrow{(b) \text{ Br-benzyl}}$
117		 $\xrightarrow{(a) \text{ NaH}}$ $\xrightarrow{(b) \text{ H}_3\text{C-SO}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Cl}}$
118		 $\xrightarrow{(a) \text{ NaH}}$ $\xrightarrow{(c) \text{ Cl-benzothiazol-2-yl}}$
119		 $\xrightarrow{(d) \text{ O=C-N-benzyl}}$
120		 $\xrightarrow{(d) \text{ O=C-N-hexyl}}$
121		 $\xrightarrow{(e) \text{ ジホスゲン}}$ $\xrightarrow{(d) \text{ 3-(4-(tert-butylamino)phenoxy)propan-1-ol}}$

【 0 2 4 7 】

【表 2 4】

【表 2 5】

特表2002-521463

【 0 2 4 9 】

【表 2 6】

【0 2 5 0】

(a) トルエン、12時間、r. l.

( 155 )

特表2002-521463

(b) トルエン、テトラブチル沃化アンモニウム、15-クラウン-5、12時間、80℃

。

(c) THF、12時間、還流。

(d) アセトニトリル、4時間、80℃。

(e) 酢酸エチル、3時間、60℃。

(f) ジエチルエーテル、2時間、r. t.

(g) H<sub>2</sub>O/EtOH、2時間、還流。

(h) KI、EtOH、2d、還流。

(i) ジオキサン/H<sub>2</sub>O (1+1)、4時間、0℃。

(k) アセトニトリル、5分、r. t.

(l) アセトン/DMF (10:1)、10分、r. t.

(m) 12時間、r. t.

(n) 1時間、還流。

(o) トリエチルアミン、アセトン、8時間、50℃。

(p) Na、MeOH、DMF、6時間、80℃。

(q) トリエチルアミン、MeOH、24時間、50℃。

(r) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、KI、EtOH、6時間、還流。

(s) トリエチルアミン、KI、EtOH、12時間、還流。

(t) 塩化チオニル、THF、2時間、0℃。

[ 0 2 5 1 ]

【表 2 7】



( 157 )

特表2002-521463

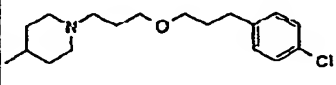
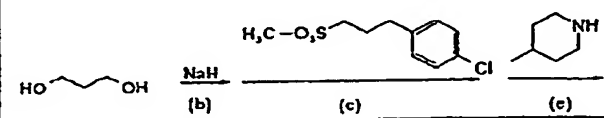
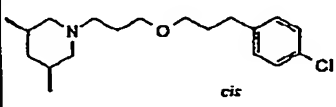
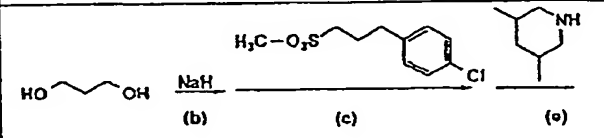
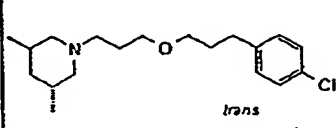
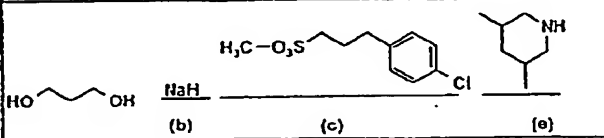
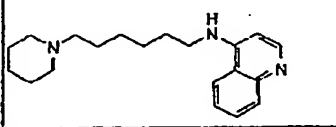
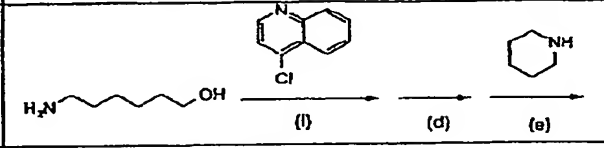
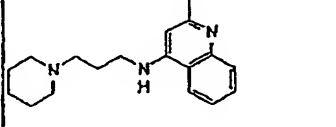
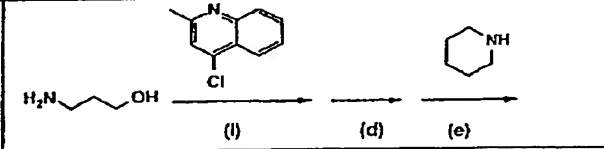
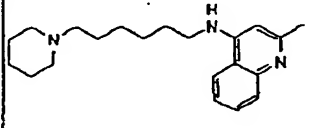
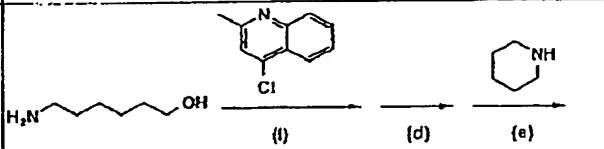
No	構造	合成
143		
144		
145		
146		
147		
148		

【 0 2 5 3 】

【表 2 9】

( 158 )

特表2002-521463

No	構造	合成
149		
150	 <i>cis</i>	
151	 <i>trans</i>	
152		
153		
154		

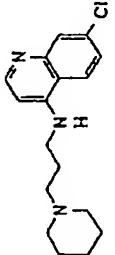
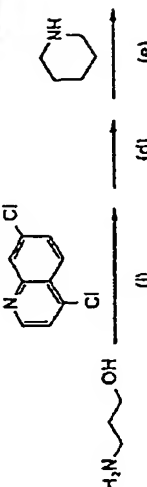
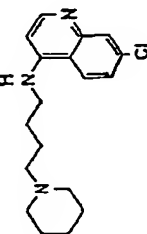
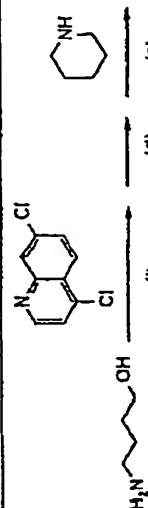
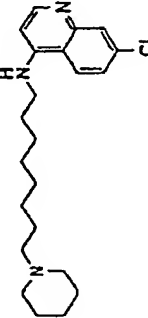
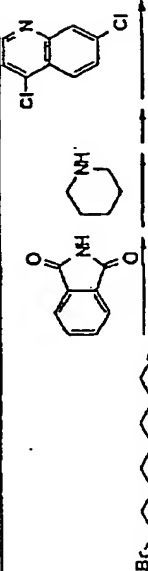

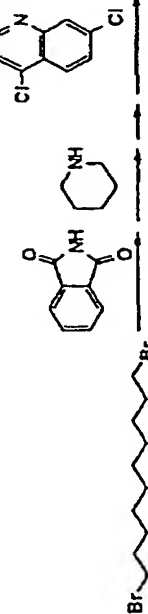

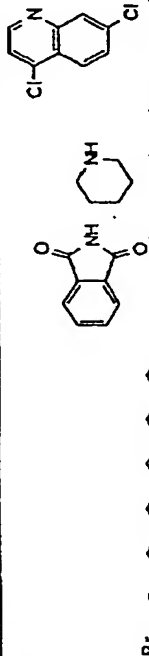
{ 0 2 5 4 }

【表 3 0】



( 159 )

特表2002-521463

No	構造	合成
155		
156		
157		
158		
159		

[ 0 2 5 5 ]

[表 3 1]

( 160 )

特表2002-521463

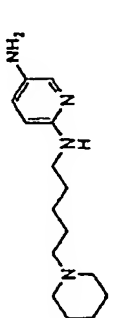
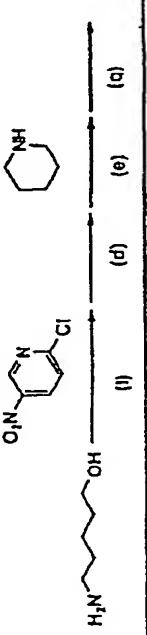
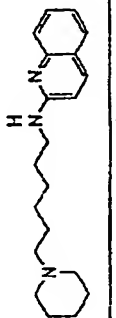
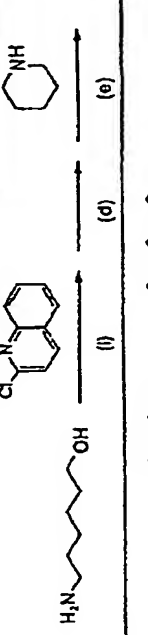
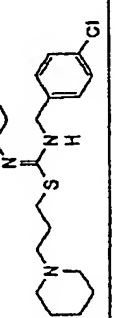
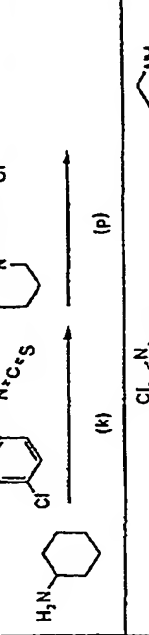

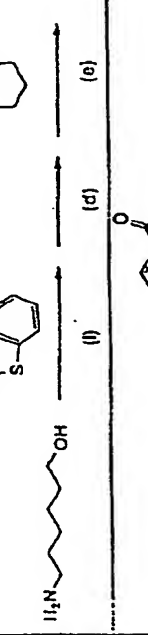
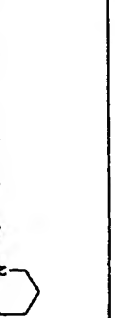
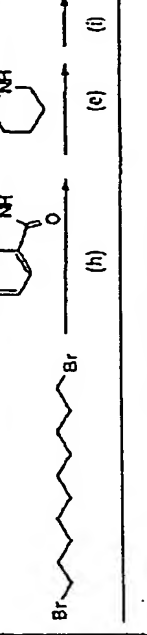
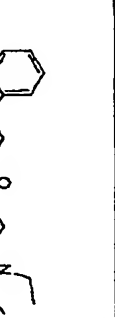
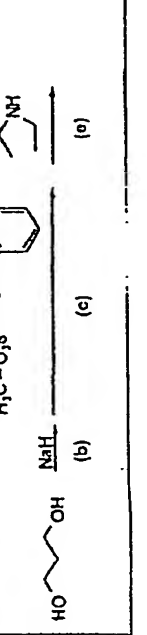
No	構造	合成
160		
161		
162		
163		
164		

[ 0 2 5 6 ]

[表 3 2]

( 161 )

特表2002-521463

No	構造	合成
165		
166		
167		
168		
169		
170		

【 0 2 5 7 】

- a) THF、10時間、r. t.  
 b) THF、10時間、還流。  
 c) THF、テトラブチル沃化アンモニウム、15-クラウン-5、24時間、還流。  
 d) 塩化チオニル、3時間、0℃～70℃。  
 e) アセトン、KI、12時間、還流  
 f) アセトン、10分、r. t。  
 g) アセトン、12時間、還流。

( 162 )

特表2002-521463

- h) アセトン、KI、3d、還流。
- i) 6N HCl、12時間、還流。
- k) エーテル、2時間、r. t.
- l) エタノール、KI、トリエチルアミン、12時間、還流。
- m) ニトロベンゾール、 $\text{AlCl}_3$ 、3d、r. t.
- n) DMF、KI、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、22時間、還流
- o) アセトン、KI、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、22時間、還流。
- p) エタノール、KI、6d、還流。
- q) THF、Pd/C、1パール、12時間。
- r) フェノール、KI、12時間、150℃。

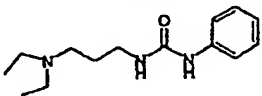
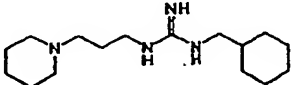
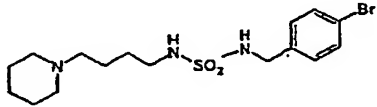
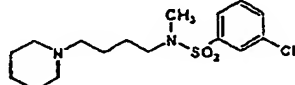
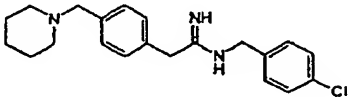
以下の化合物は下記の合成方式に従って合成できる

【 0 2 5 8 】

【表 3 3】

( 163 )

特表2002-521463

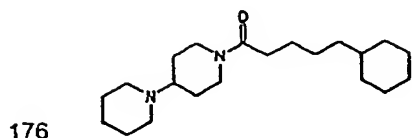
No.	構造	合成
171		方式 7
172		方式 7
173		方式 12
174		方式 12
175		方式 11

【 0 2 5 9 】

【表 3 4】

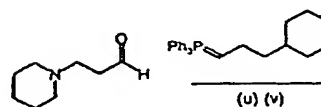
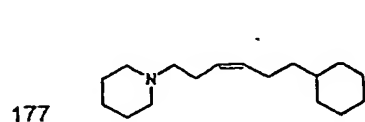
( 164 )

特表2002-521463

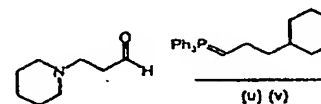
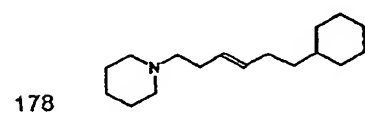


方式 9

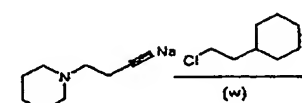
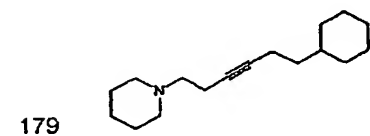
1-(5-シクロヘキシルペンタノイル)-1,4-ビスピペリジン



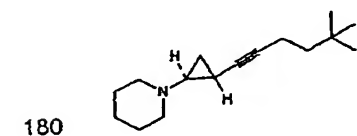
cis-1-(6-シクロヘキシル-3-ヘキシン-1-イル)ピペリジン



trans-1-(6-シクロヘキシル-3-ヘキシン-1-イル)ピペリジン



1-(6-シクロヘキシル-3-ヘキシン-1-イル)ピペリジン



方式 14

1-2-(5,5-ジメチル-1-ヘキシン-1-イル)シクロプロピル)ピペリジン

(u) tert-ブタノレートカリ, THF, 24時間、0~50°C

(v) クラマトグラフで分離

(w) NH<sub>3</sub> (fl.), MeOH, -78 - 0 °C.

【 0 2 6 0 】

化合物1~114は下記方法で製造した。

方法A:

( 165 )

特表2002-521463

1-ブロモ-5-フェノキシペンタン (1.4~3.5ミリモル) を適当な第二アミンの10当量に溶かした溶液を還流温度で攪拌下に48時間 (化合物1、3、4)、24時間 (化合物2) または4時間 (化合物5) 加熱した。冷却後、過剰な塩基を減圧除去し、残留物を溶苛性ソーダ水で希釈した。得られた化合物をジエチルエーテルで抽出し、有機抽出物を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残留するオイルを少量の絶対エタノールに溶かし、絶対エタノールに2当量の蔭酸を溶かした溶液を加えて蔭酸塩に変換した。形成された析出物はジエチルエーテルで洗浄し、絶対エタノールから再結晶化した。

【0261】

方法B:

1-ブロモ-5-フェノキシペンタン (0.9~1.7ミリモル) と適当な第2 アミンの過剰量とを10mlの絶対エタノールに溶した溶液を攪拌下に48時間 (10の当量への2.3) (化合物6) または24時間 (化合物7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、29) 還流温度に加熱した。冷却後、溶剤を減圧除去し、残留物を苛性ソーダ水溶液で希釈した。得られた化合物はジエチルエーテルで抽出し、有機の抽出物を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。シスとトランス異性体12と13をシリカゲルカラムクロマトグラフィで分離した (溶出液は石油オイル (bp 60~80℃)、ジエチルエーテル、トリエチルアミン (比率66:33:1) の混合物)。溶出液は減圧除去して、オイルを残した。化合物14と16はジエチルエーテルとトリエチルアミン (比率99:1) を溶出剤としてシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、溶出液を減圧除去してオイルを残した。オイルは少量の絶対エタノールに溶かし、絶対エタノールに2当量の蔭酸のを溶かした溶液を加えて蔭酸塩に変換した (化合物6、7、8、9、11、12、13、15、16、17、29)。析出物が現れない場合には、ジエチルエーテルを加えて、析出物を形成した。固形物をジエチルエーテルで洗浄し、イソプロピルアルコール (化合物6、7、10、13と16)、絶対エタノール (化合物8、9、11、12、15、29) またはメタノール (化合物17) から再結晶化した。2N HClを加えることによってオイルを塩酸塩に変換したものもある (化合物14)。析出物をクロロホルムとジエチルエーテルの混合物 (1:1) 中に形成し、アセトンから再結晶化した。

( 166 )

特表2002-521463

## 【0262】

方法C:

適切な $\alpha$ -プロモ- $\omega$ -アリアルオキシアルカン (0.4~1.4ミリモル) または $\omega$ -プロモアルキルフェニルスルフィド (1ミリモル、化合物33、34) と過剰量のピロリジン (10~15の当量) または3-メチルピペリジン (10当量、化合物38) の絶対エタノールの溶液10mlを攪拌下に24時間または16時間 (化合物47) 還流温度に加熱した。冷却後、溶剤を減圧除去し、残留物を苛性ソーダ水溶液で希釈した。得られた化合物をジエチルエーテルで抽出し、有機抽出物を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残留するオイルを少量の絶対エタノールに溶解し、絶対エタノールに2当量の蔞酸を加えた溶液を加えて蔞酸塩に変換した。析出物が現れない場合にはジエチルエーテルを加えて析出物を形成した。固形物をジエチルエーテルで洗浄し、絶対エタノールから再結晶化した。

## 【0263】

方法D:

適切な4'-(5-プロモペントオキシ)フェニルケトン (0.7~1ミリモル、化合物39、44、45) または1-プロモ、5-(4-フェノキシフェノキシ)ペンタン (0.6 ミリモル、化合物48) と過剰量のピロリジン (10~15当量) の絶対エタノール10ml溶液を攪拌下に16時間 (化合物39、44、48) または24時間 (化合物45) 還流温度に加熱した。冷却後、溶剤を減圧除去し、残留物を水酸化ナトリウム水溶液で希釈した。得られた化合物をクロロホルム (化合物39、45と48) またはジクロロメタン (化合物44) で抽出し、有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残留するオイルを少量の絶対エタノールに溶解し、絶対エタノールに2当量蔞酸を加えた溶液を加えて蔞酸塩に変換した。析出物をジエチルエーテルで洗浄し、絶対エタノールから再結晶化した (化合物39の場合は絶対エタノールから二度再結晶した)。

## 【0264】

方法E:

1. 方法Cによって蔞酸塩化合物18を調製した。化合物18 (0.57のミリモル) の



( 167 )

特表2002-521463

10mlメタノール/10ml絶対エタノールの溶液を100mgの炭素触媒上のパラジウム(5%)とを水素が充填されたバルーンを有する二口丸底フラスコと一緒に入れた。混合物を強く室温で攪拌し後、フラスコから空気を追放し、水素を充填した。3時間以後、触媒を濾過し、溶剤を減圧除去した。残留固形物をメタノールに溶解し、絶対エタノールに蔭酸(2当量)を加えた溶液を加えて蔭酸塩に変換した。析出物を形成するためにジエチルエーテルを加えた。得られた化合物を絶対エタノールから再結晶化した。

2. ピリジン化合物40(0.35ミリモル)の溶液を0℃で強く攪拌しながら、わずかに過剰量の塩化ベンゾイル(0.ミリモル)を滴下した。添加終了後も攪拌を20分間続け、その後、混合物を冷蔵庫に一晚(16時間)置いた。溶剤を減圧除去し、残留物を苛性ソーダ水溶液で希釈した。得られた化合物をクロロホルムで抽出し、有機の抽出物は硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残留するオイルを少量の絶対エタノールに溶解し、絶対エタノール/2当量の蔭酸溶液を加えて、蔭酸塩に変換した。析出物をメタノールに溶かし、濾過し、減圧濃縮した。固形物は絶対エタノールから再結晶化した。

【 0 2 6 5 】

#### 方法 F:

窒素雰囲気下の三つ口フラスコ中で、新たに蒸留したテトラヒドロフラン10mlにフェノール(1.6ミリモル)と、3-(ジエチルアミノ)プロパノール(1.5ミリモル)と、トリフェニルフォスフィン(1.9のミリモル)とを溶かした溶液を入れ、得られた混合物を攪拌し、氷/塩水浴で0℃に冷却した。10mlのテトラヒドロフランに溶かしたジイソプロピルアゾジカルボキシレート(2ミリモル)の溶液を非常にゆっくり加えた(典型的には40分で)。混合物を室温へ温めた後、一晚室温で攪拌した(16時間)。溶剤を減圧除去し、残留物を酢酸エチル(20ml)に溶解し、2N HCl(70 ml)で抽出した。水相の溶液は苛性ソーダで中和し、ジクロロメタンで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、溶剤を減圧除去した。残留物を少量の絶対エタノール見よにおいて溶解し、絶対エタノール/2当量蔭酸溶液を加えて蔭酸塩に変換した。析出物が現れない場合にはジエチルエーテルを加えて析出物を形成した。固形物をジエチルエーテルで洗浄し、絶対

( 168 )

特表2002-521463

エタノール（化合物43、46）または、メタノールと絶対エタノールの混合物（1:1）化合物42）から再結晶した。

【0266】

方法G:

乾燥した20mlのジエチルエーテルに溶かした化合物39（0.6のミリモル）または化合物46（0.8ミリモル）の遊離塩基の溶液を、窒素雰囲気下にて保たれた乾燥した20mlジエチルエーテルに溶解した水素化アルミニウムリチウム（0.6または0.8ミリモル）の懸濁液に攪拌下に滴下した。混合物を室温で窒素下で2時間攪拌した。氷冷した水を慎重に加え、有機層を沈降分離した。水相をジエチルエーテルで抽出した。合せた有機溶液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮すると黄色のオイルが残る。このオイルを、少量の絶対エタノールに溶解し、絶対エタノール/2当量酢酸溶液を加えて酢酸塩に変換した。析出物をジエチルエーテルで洗浄し、絶対エタノール（化合物50）またはイソプロピルアルコール（化合物63）から再結晶すると、非常に吸湿性のある固形物になる。

【0267】

方法H:

適当な $\alpha$ -ブロー $\omega$ -(4-シアノフェノキシ)アルカン（0.5~0.7ミリモル）と過剰量の適当な第二アミンとの絶対エタノール溶液10mlを攪拌下に還流温度で24時間（12の当量への8）20時間（化合物52）、16時間（化合物56、58、59、61）

（化合物54、55、57、60）または8時間（化合物51）または室温で48時間（化合物53）または24時間（化合物60）加熱した。冷却後、溶剤を減圧除去し、残留物を苛性ソーダ水溶液で希釈した。得られた化合物をジエチルエーテルで抽出し、有機の抽出物は水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。化合物62はシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、酢酸エチルで溶出し、減圧濃縮した。方法Hの化合物全てでは、残留するオイルを少量の絶対エタノールに溶解し、絶対エタノール/2当量酢酸溶液を加えて酢酸塩へ変えた。析出物が現れない場合にはジエチルエーテルを加えて析出物を形成した。固形物をジエチルエーテルで洗浄し、絶対エタノールから再結晶するか（化合物58と59の場合には2回再結晶した）、メタノールと絶対エタノールの混合物（1:1）から再

( 170 )

特表2002-521463

【 0 2 7 0 】

方法L:

窒素雰囲気下の三つロフラスコ中に、4'-ヒドロキシフェニルケトン (0.9~3ミリモル)、3-(1-ピペリジニル)プロパノール (0.9~3ミリモル) およびトリフェニルフォスフィン (1~3.5ミリモル) の新たに蒸留したテトラヒドロフラン溶液10mlを入れ、混合物を攪拌下に0℃で氷/塩水浴で冷却した。アゾジカルボン酸ジエチル (1~3.6ミリモル) のテトラヒドロフラン溶液10mlを非常にゆっくり加え (典型的には40分) て、混合物を室温に放置し、その後一晩室温で攪拌した (16時間)。溶剤を減圧除去し、残留物を酢酸エチル (20ml) に溶解し、得られた化合物を2N HCl (2×10 ml) で抽出した。水相溶液は苛性ソーダで中和し、ジクロロメタンで抽出した。硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過した後、溶剤を減圧除去した。粗化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、1%のジエチルエーテルを含むトリエチルアミンで溶出し、減圧濃縮した。残留物を少量の絶対エタノールに溶解し、絶対エタノール/2当量蔞酸溶液を加えて蔞酸塩に変換した。析出物が現れない場合には析出物を形成するためにジエチルエーテルを加えた。固形物はジエチルエーテルで洗浄し、絶対エタノールから再結晶した。実施例82の場合には、2N HClを添加してアミンを塩酸塩に変換した。この塩は絶対エタノール/ジエチルエーテル (1:14) から再結晶された。

【 0 2 7 1 】

方法M:

3-(4-アセチルフェノキシ)-2-(RまたはS)-メチルプロピルパラートルエンシルホン酸エステル (0.55~0.66ミリモル) と、ピペリジン (5~6ミリモル) 絶対エタノール溶液10mlを攪拌し、2時間還流温度に加熱した。冷却後、溶剤を減圧除去し、残留物をNaOH (10ml) 水溶液で希釈し、オイルをジエチルエーテル (3×10ml) で抽出した。合せた抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶剤は減圧除去した。黄色のオイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、クロロホルムと絶対エタノールの混合物 (1:1) で溶出した (実施例80)。濃縮後、オイルを約2mlの絶対エタノールに溶解し、絶対エタノール/蔞酸 (1~1.1ミリモル) 溶液を加えた。析出物は絶対エタノールから再結晶した。

( 171 )

特表2002-521463

## 【 0 2 7 2 】

方法N:

1-ブロモ-3-(4-置換フェノキシ)プロパン (0.4 ~2ミリモル) および置換ピペリジン (2.5 ~8ミリモル) を10mlの絶対エタノールに溶かした溶液を攪拌下に6~24時間還流温度に加熱した。冷却後、溶剤を減圧除去し、残留物をNaOH水溶液 (10ml) で希釈した。オイルはジエチルエーテル (3×10ml) で抽出した。合せた抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶剤を減圧除去した。残った油を5mlのジエチルエーテルに溶解し、10mlのジエチルエーテルのHCl溶液を加えた。析出物は絶対エタノールとジエチルエーテルの混合物 (1:1または1:5) を再結晶した (実施例78、79、84、87)。オイルはシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、33%の石油エーテル (60~80℃)、66%のジエチルエーテル、1%のトリエチルアミンの混合物 (実施例101、102) または99%のジエチルエーテルと1%トリエチルアミンとの混合物で溶出し (実施例88、94、95)、濃縮した。残油を5ml絶対エタノールに溶解し、5mlの絶対エタノールに溶かした蔞酸 (1~1.6ミリモル) の溶液を加えた。析出物は絶対エタノールまたはメタノールと絶対エタノールの1:1混合物から再結晶した (実施例83、85、86、91、93、100、101、102)。絶対エタノールを除去した後得られた化合物は粘着性オイルとして得られた (実施例92)。

## 【 0 2 7 3 】

方法0:

4-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチルエチルケトン (1.2ミリモル、200mg) と、3-クロロプロピルピペリジン塩酸塩 (200mg、1ミリモル) と、炭酸カリウム (830mg、6ミリモル) との混合物を10mlの絶対エタノールに溶かした溶液を攪拌し、8時間還流温度に加熱した。冷却後、反応液を濾過し、減圧濃縮した。残留物を苛性ソーダ水溶液で希釈し、ジエチルエーテル (3×10ml) で抽出した。合せた抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶剤を減圧除去した。遊離塩基はジエチルエーテルに溶かし、ジエチルエーテルのHCl溶液を加えた。析出物はアセトンから再結晶した。

## 【 0 2 7 4 】

( 173 )

特表2002-521463

生成物) S. N. Rastogi 達. J. Med. Chem. 15, 286-291 (1972)

4'-(3-ヒドロキシ-2-(R)-メチルプロポキシ)アセトフェノンおよび4'-(3-ヒドロキシ-2-(S)-メチルプロポキシ)アセトフェノン (実施例77と80の場合の中間生成物)

4'-ヒドロキシアセトフェノン (1.3 ~ 2.8ミリモル) と、3-ブロモ-2-(RまたはS)-メチル-1-プロパノール (1.3~2.6ミリモル) と、炭酸カリウム (1.7~3.6ミリモル) との混合物をアセトン (20ml) 中で24時間攪拌し、還流温度に加熱した。得られた熱い懸濁液を濾過し、溶剤を減圧除去してオイルを残した。このオイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、ジエチルエーテル/石油エーテル (60-80℃) の混合物で溶出した。濃縮後、無色なオイルが得られた。

NMR : 7.91 (2H, m) ; 6.92 (2H, m) ; 4.01 (2H, m) ; 3.71 (2H, br) ; 2.54 (3H, s) ; 2.21 (1H, m) ; 2.10 (1H, br) ; 1.06 (3H, d)

NMR : 7.91 (2H, m) ; 6.93 (2H, m) ; 4.01 (2H, m) ; 3.71 (2H, br) ; 2.55 (3H, s) ; 2.23 (1H, m) ; 2.09 (1H, br) ; 1.06 (3H, d)

【 0 2 7 9 】

3-(4-アセチルフェノキシ)-2-(S)-メチルプロピルパラートルエンスルホン酸塩および3-(4-アセチルフェノキシ)-2-(R)-メチルプロピルパラートルエンスルホン酸塩 (実施例77と80の中間生成物)

4'-(3-ヒドロキシ-2-(RまたはS)-メチルプロポキシ)アセトフェノン (0.7 ~ 1.2ミリモル) のピリジン5ml溶液を0℃で攪拌し、パラートルエンスルホンクロリド (1~1.6ミリモル) を少しづつ加えた。混合物を一晩冷蔵庫に置いた後、溶剤を減圧除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、50%ジエチルエーテルと50%石油エーテル (60~80℃) との混合物で0℃で溶出した。濃縮後、無色なオイルが得られた。R異性体の場合にはオイルは白い固形物を形成した。この固体は絶対エタノールから再結晶した。

NMR : 7.91 (2H, m) ; 7.74 (2H, m) ; 7.23 (2H, m) ; 6.79 (2H, m) ; 4.11 (2H, m) ; 3.87 (2H, m) ; 2.57 (3H, s) ; 2.38 (3H, s) ; 2.33 (1H, m) ; 1.07 (3H, d)

NMR : 7.88 (2H, m) ; 7.71 (2H, m) ; 7.21 (2H, m) ; 6.75 (2H, m) ; 4.07 (2

( 174 )

特表2002-521463

H、m) ; 3.83 (2H、m) ; 2.53 (3H、s) ; 2.34 (3H、s) ; 2.30 (1H、m) ; 1.04 (3H、d)

【 0 2 8 0 】

1-プロモ-3-(4-ニトロフェノキシ)プロパン (実施例83、85、86の中間生成物)

(J. N. Ashley 達. J. Chem. Soc. 3298-3304、1958)

1-プロモ-3-(4-プロピオニルフェノキシ)プロパン (実施例88、94、95の中間生成物)

熱い1,3-ジブロモプロパン (80ミリモル) と炭酸カリウム (50ミリモル) とのアセトン (200ml) 混合物を攪拌し、アセトン (80ml) に溶解したヒドロキシケトン (40ミリモル) 溶液を滴下した。反応は一晩続く。熱い混合物を濾過し、溶剤を減圧除去してオイルを残し、このオイルを酢酸エチルに溶解した。ミネラルスピリット (60-80℃) の添加で析出物を形成した。固形物を濾過し、減圧乾燥した。

NMR : 7.96 (2H、m) ; 6.93 (2H、m) ; 4.18 (2H、t) ; 3.62 (2H、t) ; 2.96 (2H、q) ; 2.34 (2H、m) ; 1.22 (3H、t)

【 0 2 8 1 】

(4-ヒドロキシフェニル) シクロブチルケトンおよび (4-ヒドロキシフェニル) シクロペンチルケトン (実施例89と90の中間生成物)

シクロブチル塩化カルボニル (5ミリモル) またはシクロペンチル塩化カルボニル (7ミリモル) と塩化アルミニウム (15ミリモル) の乾燥ジクロロメタン (40ml) 溶液混合物を0℃で攪拌し、フェノール (8ミリモル) を乾燥したジクロロメタン (20ml) に溶かした溶液を滴下した。混合物を攪拌し、3時間還流加熱した。0℃への冷却後、水を加え、強く攪拌した。有機層を沈降分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濃縮した。得られた粗化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、石油エーテル/ジエチルエーテル (2:1) で溶出した。

NMR : 7.72 (2H、m) ; 6.80 (2H、m) ; 3.95 (1H、m) ; 2.45 (2H、m) ; 2.15 (4H、m)

NMR : 7.92 (2H、m) ; 7.25 (s (1H)) ; 6.92 (2H、m) ; 3.70 (m (1H)) ; 2.00 (4H、m) ; 1.75 (4H、m)

( 175 )

特表2002-521463

## 【 0 2 8 2 】

1-ブロモ-3-(4-シクロプロパンカルボニルフェノキシ)プロパン (実施例101と102の中間生成物)

アセトン (40ml) に溶かした1,3-ジブロモプロパン (5 ミリモル) と炭酸カリウム (3.4 ミリモル) の熱い混合物を攪拌し、それに4-シクロプロパンアセトン (20ml) に溶かしたカルボニルフェノール (5ミリモル) の溶液を滴下した。反応を一晩放置された。熱い混合物を濾過し、溶剤を減圧除去してオイルを残した。オイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィで精し、石油エーテル/酢酸エチル (15 : 1) で溶出した。

4-(N, N-ジメチルスルホンアミド)フェノール (実施例110の中間生成物) (N. E liel J. Org. Chem. 20, 1657-1660, 1955)

## 【 0 2 8 3 】

化合物 1 1 5 ~ 1 7 0 は以下の手順で製造した。

実施例115

3,3-ジメチルブチル3-ピペリジノプロピルエーテル

10mlの乾燥したジメチルスルホキシド中で3-ピペリジノナトリウムプロパノレート (5ミリモル) と、3,3-ジメチル塩化ブチル (5ミリモル) と、触媒量のテトラブチルヨウ化アンモニウムと、0.5ミリモルの15-クラウン-5とを12時間還流加熱した。水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製した。溶出液：塩化メチレン/メタノール (90/10) (アンモニア雰囲気)。溶剤を減圧除去し、残留物は酢酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化した。

SF :  $C_{14}H_{29}NO_x$  1.1  $C_2H_2O_4$  (326.4)

mp : 143°C

CHN分析

計算値 : C 59.6、H 9.63、N 4.29

実測値 : C 59.7、H 9.61、N 4.30

## 【 0 2 8 4 】

実施例116

( 176 )

特表2002-521463

### 3-フェニルプロピル3-ピペリジノプロピルエーテル

30mlの乾燥したトルエン中で3-ピペリジノナトリウムプロパノレート (20ミリモル) と、20ミリモルの3-フェニルプロピル臭化物、と、0.5ミリモルの15-クラウン-5とを4時間還流温度に加熱した。溶剤を蒸発させ、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製した (溶出液: 塩化メチレン/メタノール/アンモニア水 (90/10/0.5) )。溶剤を減圧除去した後に残留物を蔭酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶した。

SF :  $C_{17}H_{27}NO \cdot C_2H_2O_4$  (351.4)

mp : 125°C

CHN分析

計算値 : C 64.9、H 8.32、N 3.99

実測値 : C 64.9、H 8.13、N 4.02

【 0 2 8 5 】

#### 実施例117

### 3-(4-クロロフェニル)プロピル3-ピペリジノプロピルエーテル

3-ピペリジノナトリウムプロパノレート (20ミリモル) と、7ミリモルの3-(4-クロロフェニル)プロピルメシレートと、0.5ミリモルの15-クラウン-5とを30mlの乾燥したトルエン中で4時間還流した。溶剤を蒸発し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製した (溶出液: 塩化メチレン/メタノール (90/10) )。溶剤を減圧除去した後、残留物を蔭酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF :  $C_{17}H_{26}NOCl \cdot C_2H_2O_4$  (385.9)

mp : 147°C

CHN分析

計算値 : C 59.1、H 7.31、N 3.63

実測値 : C 59.0、H 7.34、N 3.60

【 0 2 8 6 】

#### 実施例 118

### 2-ベンゾチアゾリル3-ピペリジノプロピルエーテル



( 177 )

特表2002-521463

3-ピペリジノナトリウムプロパノレート (5ミリモル) と、5 2のミリモルのクロロベンゾチアゾールとを20mlの乾燥したテトラヒドロフラン中で12時間還流した。懸濁液を濾過し、溶剤は減圧蒸発した。得られた化合物は蔭酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF :  $C_{15}H_{20}N_2OS_x \cdot C_2H_2O_4$  (366.4)

mp : 178.2-178.8 °C

CHN分析

計算値 : C 55.7、H 6.05、N 7.64

実測値 : C 55.6、H 6.03、N 7.51

【 0 2 8 7 】

#### 実施例119

N-フェニル-3-ピペリジノプロピルカーバメート

40mlの乾燥したアセトニトリル中で3-ピペリジノプロパノール塩酸塩 (10ミリモル) と、10ミリモルのフェニルイソシアネートとを3時間還流した。溶剤を蒸発させ、残留物は乾燥したエタノールから再結晶させた。

SF :  $C_{15}H_{22}N_2O_2 \times HCl_x \cdot 0.1 H_2O$  (300.6)

mp : 169-170 °C

CHN分析

計算値 : C 59.9、H 7.78、N 9.32

実測値 : C 59.9、H 7.64、N 9.05

【 0 2 8 8 】

#### 実施例120

N-ベンチル-3-ピペリジノプロピルカーバメート

3-ピペリジノプロパノール塩酸塩 (4ミリモル) と、4ミリモルのベンチルイソシアネートとを乾燥した20mlのアセトニトリル中で3時間還流した。溶剤を蒸発させ、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製した (溶出液 : 塩化メチレン/メタノール/アンモニア水 (90/10/0.5) )。溶剤を減圧除去した後、残留物を2-プロパノール中で塩化水素酸で結晶化させた。

SF :  $C_{14}H_{28}N_2O_2 \times HCl \times 0.5 H_2O$  (301.9)

( 178 )

特表2002-521463

mp : 88-89 °C

## CHN分析

計算値 : C 55.7、H 10.0、N 9.28

実測値 : C 55.7、H 9.84、N 9.18

【 0 2 8 9 】

## 実施例121

(S) -(+)-N-[2-(3,3-ジメチル)ブチル]-3-ピペリジノプロピルカーバメート

3-ピペリジノプロパノール塩酸塩 (5ミリモル) と、5ミリモルの (S) -2-(3,3-ジメチル)ブチルイソシアネートとを10mlの乾燥したアセトニトリル中で12時間還流した。溶剤を蒸発させ、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製した (溶出液 : 塩化メチレン/メタノール (90/10) ) (アンモニア雰囲気)。溶剤を除去し、残留物は稀酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF :  $C_{15}H_{30}N_2O_2 \times C_2H_2O_4 \times 0.25 H_2O$  (365.0)

mp : 148°C

 $[\alpha]^{23}_D = +10.4$  (c = 0.495、メタノール)

## CHN分析

計算値 : C 56.0、H 8.98、N 7.68

実測値 : C 56.0、H 9.01、N 7.64

【 0 2 9 0 】

## 実施例122

N-(4-クロロベンジル)-S-(3-ピペリジノプロピル)イソチオ尿素

4-クロロベンジルアミン (10 ミリモル) を20mlの乾燥したエーテルに溶解した10ミリモルのベンジルイソチオシアン酸に滴下し、2時間攪拌する。得られた化合物を濾過し、酢酸エチルから結晶する (収率 : 60%)。得られた化合物5ミリモルを20mlのエタノールに溶かしたものに、30mlの水に溶かした炭酸カリウム (10ミリモル) を滴下し、2時間還流した。得られた化合物を濾過し、酢酸エチル/石油エーテルから結晶する (収率 : 65%)。得られた化合物3ミリモルと、3-ピペリジノ塩化プロピル塩酸塩 (3ミリモル) と、触媒量のヨウ化カリウムとを20m

( 179 )

特表2002-521463

1のエタノール中で2日還流した。その後、エタノールを蒸発させ、残留物をメタノール/酢酸エチル (2/8) を溶出液として用いてカラムクロマトグラフィで精製した。溶剤の蒸発後、得られた化合物を塩化水素酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF :  $C_{16}H_{24}ClN_3S \times 2HCl \times H_2O$  (416.8)

mp : 104-107.5 °C

CHN分析

計算値 : C 46.1、H 6.77、N 10.1

実測値 : C 45.9、H 6.87、N 9.69

【0291】

#### 実施例123

N'-シクロヘキシルチオカルバモイル-N-14'-ピペリジン

10mlの乾燥のエーテルに溶かした1,4'-ピペリジン (5ミリモル) を30mlの乾燥したエーテルに溶かした5ミリモルのシクロヘキシルイソチオシアネートに滴下し、2時間攪拌した。濾過で得られた残留物をエタノールに溶かし、蔭酸で結晶した。再結晶で純粋な化合物が得られた。

SF :  $C_{17}H_{31}N_3S \times H_2C_2O_4 \times 0.25 H_2O$  (404.1)

mp : 225-226 °C

CHN分析

計算値 : C 56.5、H 8.35、N 10.39

実測値 : C 56.2、H 8.25、N 10.33

【0292】

#### 実施例124

N-ヘプタノイル-1,4'-ピペリジン

5mlの水に溶かした1,4'-ピペリジン (10ミリモル) を20mlのジオキサンに溶かした5ミリモルの塩化ヘプタノイル溶液に滴下した。15分攪拌した後、溶剤を減圧蒸発させ、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製した (溶出液 : 塩化メチレン/メタノール/アンモニア水 (90/10/0.5) )。溶剤は減圧除去し、残留物は蔭酸で結晶化させた。

( 180 )

特表2002-521463

SF :  $C_{17}H_{32}N_2O \times H_2C_2O_4$  (370. '5)

mp : 131-132 °C

CHN分析

計算値 : C 61.6、H 9.25、N 7.56

実測値 : C 61.6、H 9.36、N 7.50

【 0 2 9 3 】

実施例125

3-シクロペンチル-N-(3-(1-ピロリジニル)プロピル)プロパンアミド

10mlのジオキサンに溶かした3-シクロペンチル塩化プロピオニル (5ミリモル) を、10ミリモルの1-(3-のアミノプロピル)ピロリジン水溶液に滴下した。4時間攪拌後、溶剤を減圧蒸発させ、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した (溶出液 : 塩化メチレン/メタノール/アンモニア水 (90/10/1) )。溶剤を減圧除去し、残留物を蔭酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF :  $C_{17}H_{28}N_2O \times H_2C_2O_4 \times 0.5 H_2O$  (351.2)

mp : 89.5 °C

CHN分析

計算値 : C 58.1、H 8.83、N 7.97

実測値 : C 58.1、H 8.76、N 7.87

【 0 2 9 4 】

実施例126

N-シクロヘキシル-N'-(1-ピロリジニル-3-プロピル)尿素

アルゴン雰囲気中に10ミリモルのシクロヘキシルイソシアネートを10mlのアセトニトリルに溶かした10ミリモルの1-(3-アミノプロピル)ピロリジンにゆっくりと添加した。得られた化合物は、直ちに純粋な白固形物が沈殿する。溶剤を減圧除去し、得られた化合物を蔭酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF :  $C_{14}H_{27}N_3O \times C_2H_2O_4 \times 0.25 H_2O$  (347.7)

収率 : 83%

( 181 )

特表2002-521463

mp : 113.3℃

CHN分析

計算値 : C 56.0、H 8.45、N 12.2

実測値 : C 55.6、H 8.27、N 12.0

【 0 2 9 5 】

実施例127 $\alpha$ -(4-アセチルフェノキシ)- $\alpha'$ -ピペリジノp-キシロール

2mlのDMFを含む20mlのアセトン中でヒドロキシアセトフェノン (2 ミリモル) と、5ミリモルの $K_2CO_3$ とを10分間攪拌した。3.5ミリモルの $\alpha$ 、 $\alpha$ ジプロモオキシロールを添加した後、室温で12時間攪拌し、7ミリモルのピペリジンを添加した後、1時間還流した。溶剤を減圧蒸発させ、残留物を水に懸濁し、塩化メチレンで抽出した。合せた有機抽出物を稀酸で結晶化させた。再結晶によって純粋な化合物が得られた。

SF :  $C_{21}H_{25}NO_2 \times C_2H_2O_4$  (413.5)

mp : 136-137 °C

CHN分析

計算値 : C 66.8、H 6.58、N 3.39

実測値 : C 66.7、H 6.70、N 3.40

【 0 2 9 6 】

実施例128 $\alpha$ -(4-アセチルフェノキシ)-( $\alpha'$ -(1-ピロリジニル) p-キシロール

ヒドロキシアセトフェノン (2ミリモル) と5ミリモルの $K_2CO_3$ を2mlのDMF を添加した20mlのアセトン中で10分間攪拌した。3.5ミリモルの $\alpha$ 、 $\alpha$ ジプロモオキシロールを添加後、室温で12時間攪拌した。7ミリモルのピロリジンを添加後、1時間還流した。溶剤を減圧蒸発させ、残留物を水に懸濁し、塩化メチレンで抽出した。合せた有機抽出物を稀酸で結晶化させた。再結晶によって純粋な化合物が得られた。

SF :  $C_{20}H_{23}NO_2 \times C_2H_2O_4 \times 0.25-H_2O$  (404.0)

mp : 136-137°C

( 182 )

特表2002-521463

## CHN分析

計算値 : C. 65.4、H 6.36、N 3.47

実測値 : C 65.6、H 6.29、N 3.47

【 0 2 9 7 】

実施例129 $\alpha$ -(3-フェニルプロポキシ)- $\alpha'$ -ピペリジノp-キシロール

乾燥したテトラヒドロフランに溶かした4-(ピペリジノメチル)安息香酸メチル(22ミリモル)を30 mlの乾燥したテトラヒドロフランに溶かした44ミリモルのリチウムアルミニウム水加物の懸濁液に0℃で滴下した。2時間還流した後に水に溶かした塩化アンモニウムの飽和溶液を滴下した。室温で12時間攪拌した後、有機層を単離し、水相を塩化メチレンで抽出した。有機抽出物を合せ、溶剤を減圧蒸発させた。残留物はマレイン酸でジエチルエーテル/2-プロパノールから結晶化させた(収率:91%)。10mlの乾燥したトルエンに溶かした4-(ピペリジノメチル)ベンジルナトリウムアルコラート(5ミリモル)と6ミリモルの3-フェニル臭化プロピルとを6時間還流した。溶剤は減圧蒸発させた。残留物を塩化メチレン/アンモニア雰囲気を出液として用いてシリカゲル回転クロマトグラフィで精製した。得られた化合物を酢酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF :  $C_{22}H_{29}NO \times C_2H_2O_4 \times 0.5 \quad H_2O$  (422.5)

mp : 104-105 °C

## CHN分析

計算値 : C 68.2、H 7.63、N 3.32

実測値 : C 68.3、H 7.26、N 3.36

【 0 2 9 8 】

実施例130

3-(4-クロロベンジル)-5-(2-ピペリジノエチル)-1,2,4-オキサジアゾール

ヒドロキシルアミン塩酸塩(20ミリモル)を50mlのメタノールに溶かした20ミリモルのナトリウム溶液に0℃で滴下した。室温で30分間攪拌した後、10ミリモルの4-クロロベンジルシアナイドを0℃で滴下した。6時間還流した後に懸濁液を

( 183 )

特表2002-521463

濾過した。溶剤を減圧蒸発した。残留物はジエチルエーテルから結晶化させた（収率：41%）。15mlの乾燥したメタノールに溶かした4ミリモルの得られた化合物と6ミリモルの3-ピペリジノプロピオン酸メチルエステルとの溶液に20mlのメタノールに溶かした5ミリモルのナトリウムを0℃で滴下した。アルゴン雰囲気下で1時間攪拌した後、18時間還流し、溶剤は減圧蒸発させた。残留物はDMFに懸濁し、6時間80℃で攪拌した。溶剤を減圧蒸発させ、残留物を水に懸濁し、塩化メチレンで抽出した。有機層の残留物はシリカゲルの回転クロマトグラフィによって精製した。塩化メチレン/アンモニア雰囲気を溶出液として用いた。得られた化合物は蔞酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF :  $C_{16}H_{20}ClN_3O \times C_2H_2O_4$  (39 5.8)

mp : 152-154 °C

CHN分析

計算値 : C 54.6、H 5.60、N 10.6

実測値 : C 54.3、H 5.60、N 10.5

【 0 2 9 9 】

#### 実施例131

2-((2-ピペリジノエチル)アミノ)ベンゾチアゾール

50mlの乾燥したエタノール中で2-クロロベンゾチアゾール（10ミリモル）と、10ミリモルの2-ピペリジノエタンアミンと、30ミリモルのトリエチルアミンとを6時間還流した。得られた化合物は2-プロパノールの塩化水素酸で結晶化させ、メタノールから再結晶した。

SF :  $C_{14}H_{19}N_3S \times 2HCl \times 0.25 H_2O$  (338.8)

収率 : 95%

mp : 225°C

CHN分析

計算値 : C 49.6、H 6.40、N 12.4

実測値 : C 49.5、H 6.49、N 12.3

【 0 3 0 0 】

#### 実施例132

( 184 )

特表2002-521463

### 5-ピペリジノベンチルアミン

5- クロロバレロニトリル (10ミリモル) と、20ミリモルのピペリジンと、20ミリモルの炭酸カリウムと、触媒量のヨウ化カリウムとを50mlのエタノール中で6時間還流した。溶剤は減圧除去した。残留物は水に懸濁し、塩化メチレンで抽出した。有機層はシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製した。塩化メチレン/メタノール/アンモニア水 (90/10/1) を溶出液として用いた (収率: 59%)。得られた化合物を25mlの乾燥したテトラヒドロフランに溶かした25ミリモルのアルミニウムリチウム水加物の懸濁液に0℃で滴下した。1時間還流した後、10mlの酒石酸ナトリウム/カリウム飽和水溶液を滴下した。残留物を濾過し、濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製した。塩化メチレン/メタノール/アンモニア水 (90/10/1) を溶出液として用いた。残留物は塩化水素酸でジエチルエーテル/ 2-プロパノールから結晶化させた。

SF:  $C_{10}H_{22}N_2 \times 2 HCl \times 0.5 H_2O$  (252.2)

mp: 187℃

CHN分析

計算値: C 47.6, H 9.99, N 11.1

実測値: C 47.8, H 9.70, N 11.0

【0 3 0 1】

### 実施例133

#### 5- ニトロ-2-(6-ピペリジノヘキシル)ピリジン

6-アミノヘキサノール (15ミリモル) と、15ミリモルの2-クロロ-5-ニトロピリジンと、5mlのトリエチルアミンと、触媒量のヨウ化カリウムとを30mlのエタノール中で12時間還流した。溶剤を蒸発させ、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製した (溶出液: 塩化メチレン/メタノール (95/5) (アンモニア雰囲気))。溶剤は減圧除去した (収率: 66%)。得られた化合物 (5ミリモル) をテトラヒドロフランに溶かし、0℃で攪拌し、10ミリモルの塩化チオニルを滴下した。室温で1時間放置した後、混合物を60℃で2時間暖めた。塩化チオニルと溶剤の過剰量を蒸発させた。油の残留物は塩化水素酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた (収率: 95%)。得られた化合物 (5ミリモル) と、10



( 185 )

特表2002-521463

ミリモルのピペリジンと、15ミリモルの炭酸カリウムと、触媒作用量のヨウ化カリウムとを30mlのエタノール中で12時間還流した。溶剤を蒸発させ、残留物をカラムクロマトグラフィで精製した（溶出液：塩化メチレン/メタノール（95/5）（アンモニア雰囲気））。溶剤は減圧除去した。残留物を  
酢酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化した。

SF :  $C_{16}H_{26}N_4O_2 \cdot C_2H_2O_4$  (396.4)

mp : 118.6-119.7°C

CHN分析

計算値 : C 54.5、H 7.12、N 14.1

実測値 : C 54.4、H 7.18、N 14.2

[ 0 3 0 2 ]

#### 実施例134

3-ニトロ-2-(6-ピペリジノヘキシルアミノ)ピリジン

6-アミノヘキサノール（15ミリモル）と、15ミリモルの2-クロロ-3-ニトロピリジンと、5mlのトリエチルアミンと、触媒量のヨウ化カリウムとを30mlのエタノール中で12時間還流した。溶剤を蒸発させ、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製した（溶出液：塩化メチレン/メタノール（98/2）（アンモニア雰囲気））。溶剤を減圧除去した（収率：55%）。得られた化合物（5ミリモル）をテトラヒドロフランに溶かし、0°Cで攪拌し、10ミリモルの塩化チオニルを滴下した。室温で1時間放置後、混合物を60°Cに2時間暖めた。塩化チオニルと溶剤の過剰量とを蒸発させられた。油性残留物を塩化水素酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶させた（収率：95%）。得られた化合物（5ミリモル）と、10ミリモルのピペリジンと、15ミリモルの炭酸カリウムと、触媒量のヨウ化カリウムとを30mlのエタノール中で12時間還流した。溶剤を蒸発させ、残留物をカラムクロマトグラフィで精製した（溶出液：塩化メチレン/メタノール（95/5）（アンモニア雰囲気））。溶剤は減圧除去した。残留物はジエチルエーテル/エタノールからの酢酸で結晶化させた。

SF :  $C_{16}H_{26}N_4O_2 \cdot C_2H_2O_4$  (396.4)

mp : 130.3-130.7 °C

( 186 )

特表2002-521463

## CHN分析

計算値 : C 54.5、H 7.12、N 14.1

実測値 : C 54.3、H 7.14、N 13.9

【 0 3 0 3 】

実施例135

## 2-(6-ピペリジノヘキシルアミノ)ピリミジン

6-アミノヘキサノール (15ミリモル) と、15ミリモルの2-クロロピリミジンと、5mlのトリエチルアミンと、触媒量のヨウ化カリウムとを30mlのエタノール中で12時間還流した。溶剤を蒸発させ、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製した (溶出液 : 塩化メチレン/メタノール (98/2) (アンモニア雰囲気) )。溶剤は減圧除去した (収率 : 40%)。得られた化合物 (5ミリモル) をテトラヒドロフランに溶かし、0℃で攪拌し、10ミリモルの塩化チオニルを滴下した。室温で1時間放置した後、混合物を60℃に2時間の暖めた。塩化チオニルと溶剤の過剰量とは蒸発させた。油性残留物は塩化水素酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた (収率 : 95%)。得られた化合物 (5ミリモル) と10ミリモルのピペリジンと、15ミリモルの炭酸カリウムと、触媒量のヨウ化カリウムとを30mlのエタノール中で12時間還流した。溶剤を蒸発させ、残留物をカラムクロマトグラフィで精製した (溶出液 : 塩化メチレン/メタノール (95/5) (アンモニア雰囲気) )。溶剤を減圧除去し、残留物は酢酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF :  $C_{15}H_{26}N_4 \cdot X \cdot C_2H_2O_4$  (352.4)

mp : 150.3-150.9 °C

## CHN分析

計算値 : C 57.9、H 8.00、N 15.9

実測値 : C 58.0、H 8.14、N 15.8

【 0 3 0 4 】

実施例136

## N-(6-フェニルヘキシル)ピペリジン

6-フェニルヘキサノール (5 リモル) を0℃で攪拌し、塩化チオニル系 (10ミ

( 187 )

特表2002-521463

リモル)を滴下した。1時間放置した後、周囲温度で混合物を60℃に2時間暖めた。塩化チオニルの過剰量を蒸発させた。油性残留物はシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製した(溶出液:塩化メチレン)(収率:98%)。得られた化合物を50mlのエタノールに溶解し、10ミリモルの $K_2CO_3$ と、1ミリモルのKIと、10ミリモルのピペリジンとを加えた。6時間還流した後に、溶剤を減圧蒸発させた。残留物を水に懸濁し、塩化メチレンで抽出した。有機抽出物を合せ、 $MgSO_4$ で乾燥し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製した(溶出液:塩化メチレン/メタノール/アンモニア水(90/10/1))。残留物は蔞酸でジエチルエーテル/メタノールから結晶化させた。

SF:  $C_{17}H_{27}N \times C_2H_2O_4$  (335.5)

mp: 152℃

CHN分析

計算値: C 68.0、H 8.71、N 4.18

実測値: C 68.0、H 8.67、N 4.05

【0305】

#### 実施例137

$\alpha$ -(4-アセチルフェノキシ)- $\alpha'$ -(4-メチルピペリジノ)p-キシロール

$\alpha$ 、 $\alpha$ -ジブロモパラキシレン(30ミリモル)と、4-ヒドロキシアセトフェノン(20ミリモル)と、炭酸カリウム(50ミリモル)とを50mlのアセトン中で12時間還流した。溶剤を減圧除去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製した(溶出液:塩化メチレン/石油エーテル/メタノール(60/38/2))。得られた化合物(2ミリモル)と、4-メチルピペリジン(6ミリモル)と、炭酸カリウム(8ミリモル)と、触媒量のヨウ化カリウムとをアセトン中で12時間還流した。溶剤は蒸発させた。残留物は水で洗浄し、酢酸エチルで抽出した。溶剤を減圧除去し、得られた化合物を蔞酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF:  $C_{22}H_{27}NO_2 \times C_2H_2O_4 \times 0.75 H_2O$  (440.7)

mp: 145℃

CHN分析

( 188 )

特表2002-521463

計算値 : C 65.41、H 6.92、N 3.18

実測値 : C 65.12、H 6.69、N 3.17

【 0 3 0 6 】

実施例138 $\alpha$ -(4-アセチルフェノキシ)- $\alpha'$ -(3,5-cis-ジメチルピペリジノ) p-キシロール

実施例137に記載の手順に従って得られたエーテル (2ミリモル) と、3,5-ジメチルピペリジン (シスおよびトランスの混合物、8ミリモル) と、炭酸カリウム (8ミリモル) と、触媒量のヨウ化カリウムとをアセトン中で12時間還流した。溶剤を蒸発させた後、得られた化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、対応するジアステレオマーから分離した (溶出液: ジエチルエーテル/石油エーテル/トリエチルアミン (66/33/1))。得られた化合物は蔞酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF :  $C_{23}H_{29}NO_2 \times C_2H_2O_4 \times 0.5 H_2O$  (450.2)

mp : 148°C

## CHN分析

計算値 : C 66.69、H 7.11、N 3.11

実測値 : C 66.95、H 7.30、N 3.20

【 0 3 0 7 】

実施例139 $\alpha$ -(4-アセチルフェノキシ)- $\alpha'$ -(3,5-トランス-ジメチルピペリジノ) p-キシロール

実施例137に記載の手順に従って得たエーテル (2ミリモル) と、3,5-ジメチルピペリジン (シスとトランスとの混合物、8ミリモル) と、炭酸カリウム (8ミリモル) と、触媒量のヨウ化カリウムとをアセトン中で12時間還流した。溶剤を蒸発させた後に得られた化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製して対応するジアステレオマーから分離した (溶出液: ジエチルエーテル/石油エーテル/トリエチルアミン (66/33/1))。得られた化合物は蔞酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF :  $C_{23}H_{29}NO_2 \times C_2H_2O_4 \times 0.5 H_2O$  (450.2)

( 189 )

特表2002-521463

mp : 141℃

CHN分析

計算値 : C 66.69、H 7.11、N 3.11

実測値 : C 66.94、H 7.17、N 3.19

【 0 3 0 8 】

実施例140 $\alpha$ -(4-アセチルフェノキシ)- $\alpha'$ -(2-メチルピロリジノ)p-キシロール

実施例137に記載の手順に従って得られたエーテル (2ミリモル) と、2-メチルピロリジン (6 ミリモル) と、炭酸カリウム (8ミリモル) と、触媒量の沃化カリウムとをアセトンに中で12時間還流した。溶剤を蒸発し、残留物を水で洗浄し、酢酸エチルで抽出した。溶剤は減圧除去した。得られた化合物は塩化水素酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。再結晶によって純粋な化合物が得られた。

SF :  $C_{21}H_{25}NO_2 \times HCl \times 0.25 H_2O$  (361.1)

mp : 324℃

CHN分析

計算値 : C 69.26、H 7.00、N 3.85

実測値 : C 69.52、のH 7.12、N 3.85

【 0 3 0 9 】

実施例141 $\alpha$ -(4-シクロプロピルカルボニルフェノキシ)- $\alpha'$ -ピペリジノ-p-キシロール

1,4-ベンゼンジメタノール (30ミリモル) と、ナトリウムハイドライド (25ミリモル) と、触媒量の沃化化テトラブチルアンモニウムと、15-クラウン-5 (0.ミリモル) とのテトラヒドロフラン溶液を10分間攪拌した。シクロプロピル-4-フルオロフェニルケトン (20ミリモル) を滴下した後、溶液を24時間還流した。溶剤は減圧除去した。残留物はシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製した (溶出液 : 塩化メチレン/メタノール (98/2) ) 。0℃で得られた化合物 (4ミリモル) を塩化チオニル (8ミリモル) に加え、温度を70℃に3時間で上げた。過剰量の塩化チオニルを蒸発させ、残留物はシリカゲルカラムクロマトグラフ

( 190 )

特表2002-521463

ィによって精製した（溶出液：塩化メチレン/メタノール（95/5））。得られた化合物（2ミリモル）と、ピペリジン（4ミリモル）と、触媒量のヨウ化カリウムと、炭酸カリウム（6ミリモル）とをアセトンに溶解し、12時間還流した。溶剤は蒸発させた。得られた粗化合物を水で洗浄し、酢酸エチルで抽出した。有機層は減圧除去した。残留物は蔞酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF :  $C_{23}H_{27}NO_2 \times C_2H_2O_4$  (439.2)

mp : 194°C

CHN分析

計算値 : C 68.33、H 6.61、N 3.19

実測値 : C 68.38、H 6.78、N 3.29

【0 3 1 0】

#### 実施例142

$\alpha$ -(4-シクロプロピルカルボニルフェノキシ)- $\alpha$ -(4-メチルピペリジノ)-p-キシロール

実施例141に記載の手順に従って得た塩化物（2ミリモル）と、4-メチルピペリジン（4ミリモル）と、炭酸カリウム（6ミリモル）と、触媒量のヨウ化カリウムとをアセトン中で12時間還流した。溶剤は蒸発させた。得られた粗化合物は水で洗浄し、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧除去し、残留物は蔞酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF :  $C_{24}H_{29}NO_2 \times C_2H_2O_4 \times 0.75 H_2O$  (466.7)

mp : 169-170°C

CHN分析

計算値 : C 66.91、H 6.96、N 2.99

実測値 : C 66.85、H 6.83、N 2.96

【0 3 1 1】

#### 実施例143

$\alpha$ -(4-シクロプロピルカルボニルフェノキシ)- $\alpha'$ -ピロリジノ-p-キシロール

実施例141に記載の手順に従って得られた塩化物（2ミリモル）と、ピロリジン

( 191 )

特表2002-521463

(4ミリモル) と、触媒量のヨウ化カリウムと、炭酸カリウム (6ミリモル) とをアセトン中で12時間還流した。溶剤は蒸発させた。得られた粗化合物を水で洗浄し、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧除去し、残留物は蔭酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF :  $C_{22}H_{25}NO_2 \times C_2H_2O_4 \times 0.5 H_2O$  (434.2)

mp : 179℃

CHN分析

計算値 : C 66.38、H 6.45、N 3.22

実測値 : C 66.61、H 6.45、N 3.22

【 0 3 1 2 】

#### 実施例144

##### 3-フェニルプロピル3-(4-メチルピペリジノ)プロピルエーテル

3-フェニルプロピルメシレート (18ミリモル) と、触媒量の沃化テトラブチルアンモニウムと、15-クラウン-5 (0.5ミリモル) とをアルゴン雰囲気下で、1,3-テトラヒドロフランのプロパンジオール (25のミリモル) とナトリウムハイドライド (25のミリモル) との溶液に加え、一晚攪拌した。混合物を24時間還流した。溶剤を蒸発させ、油性の残留物はカラムクロマトグラフィによって精製した (溶出液 : 塩化メチレン/メタノール (95/5))。0℃で得られた化合物 (8ミリモル) を塩化チオニル (16ミリモル) に加えた。温度を3時間かけて70℃に上げた。過剰量の塩化チオニルは蒸発させた。残留物はシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製した (溶出液 : 塩化メチレン)。溶剤は減圧蒸発させた。得られた塩化物 (5ミリモル) と、4-メチルピペリジン (10ミリモル) と、炭酸カリウム (15ミリモル) と、触媒量のヨウ化カリウムとをアセトンに溶かし、12時間還流した。溶剤を蒸発させた後に得られた化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し (溶出液 : ジエチルエーテル/石油エーテル/トリエチルアミン (66/33/1))、蔭酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化した。

SF :  $C_{18}H_{29}NO \times C_2H_2O_4$  (365.4)

mp : 119-120℃

CHN分析

( 192 )

特表2002-521463

計算値 : C 65.73、H 8.55、N 3.83

実測値 : C 65.44、H 8.83、N 3.79

【 0 3 1 3 】

実施例145

3-フェニルプロピル3-(3,5-cis-ジメチルピペリジノ)プロピルエーテル

実施例144に記載の手順に従って得られた塩化物 (5ミリモル) と、3,5-ジメチルピペリジン (シスおよびトランスの混合物、10ミリモル) と、炭酸カリウム (15のミリモル) と、触媒量のヨウ化カリウムとをアセトンに溶かし、12時間還流した。溶剤を蒸発させた後に得られた化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製して対応するジアステレオマーから分離した (溶出液 : ジエチルエーテル/石油エーテル/トリエチルアミン (66/33/1) )。得られた化合物は蔞酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF :  $C_{19}H_{31}NO \cdot C_2H_2O_4$  (379.5)

mp : 107-108 °C

CHN分析

計算値 : C 66.46、H 8.76、N 3.69

実測値 : C 66.42、H 8.54、N 3.67

【 0 3 1 4 】

実施例146

3-フェニルプロピル3-(3,5-trans-ジメチルピペリジノ)プロピルエーテル

実施例143に記載の手順に従って得た塩化物 (5ミリモル) と、3,5-ジメチルピペリジン (シスとトランスの混合物、10ミリモル) と、炭酸カリウム (15のミリモル) と、触媒量のヨウ化カリウムとをアセトン中で12時間還流した。溶剤を蒸発させた後に得られた化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製して対応するジアステレオマーから分離した (溶出液 : ジエチルエーテル/石油エーテル/トリエチルアミン (66/33/1) )。得られた化合物は蔞酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF :  $C_{19}H_{31}NO \cdot C_2H_2O_4$  (379.5)

mp : 123.5°C



( 193 )

特表2002-521463

## CHN分析

計算値 : C 66.46、H 8.76、N 3.69

実測値 : C 66.35、H 8.72、N 3.75

【 0 3 1 5 】

実施例147

## 3-フェニルプロピル3-(3-メチルピペリジノ)プロピルエーテル

実施例143に記載の手順に従って得た塩化物 (5ミリモル) 、3-メチルピペリジン (10ミリモル) と、炭酸カリウム (15ミリモル) と、触媒量のヨウ化カリウムとをアセトンに溶かし、12時間還流した。溶剤を蒸発させた後に得られた化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製した (溶出液 : ジエチルエーテル/石油エーテル/トリエチルアミン (66/33/1) ) 。得られた化合物は蔞酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF :  $C_{18}H_{29}NO \times C_2H_2O_4$  (365.4)

mp : 123°C

## CHN分析

計算値 : C 65.73、H 8.55、N 3.83

実測値 : C 65.39、H 8.72、N 3.79

【 0 3 1 6 】

実施例148

## 3-フェニルプロピル-3-ピロリジノプロピルエーテル

実施例143に記載の手順に従って得た塩化物 (5ミリモル) と、ピロリジン (10ミリモル) と、炭酸カリウム (15ミリモル) と、触媒量のヨウ化カリウムとを溶解させたアセトンを12時間還流した。溶剤を蒸発させた後に得られた化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製した (溶出液 : ジエチルエーテル/石油エーテル/トリエチルアミン (66/33/1) ) 。得られた化合物は蔞酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF :  $C_{15}H_{25}NO \times C_2H_2O_4$  (337.4)

mp : 105.5°C

## CHN分析

( 194 )

特表2002-521463

計算値 : C 64.07、H 8.07、N 4.15

実測値 : C 63.85、H 7.84、N 4.13

【 0 3 1 7 】

実施例149

3-(4-クロロフェニル)プロピル3-(4-メチルピペリジノ)プロピルエーテル

3-(4-クロロフェニル)プロピルメシレート (18ミリモル) と、触媒量のテトラブチルヨウ化アンモニウムと、15-クラウン-5 (0.5ミリモル) とを一晩攪拌した1,3-プロパンジオール (25ミリモル) とナトリウムハイドライド (25のミリモル) とのテトラヒドロフラン溶液へアルゴン雰囲気下に加えた。混合物を24時間還流した。溶剤を蒸発させ、油性の残留物をカラムクロマトグラフィによって精製した (溶出液 : 塩化メチレン/メタノール (95/5) )。0℃で得られた化合物 (8ミリモル) を塩化チオニル (16ミリモル) に加えた。温度は3時間かけて70℃に上げた。過剰量の塩化チオニルを蒸発させ、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製した (溶出液 : 塩化メチレン)。溶剤は減圧蒸発させた。得られた塩化物 (5ミリモル) と、4-メチルピペリジン (10ミリモル)、炭酸カリウム (15のミリモル) と、触媒量のヨウ化カリウムとをアセトンに溶かし、12時間還流した。溶剤を蒸発させた後に得られた化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し (溶出液 : ジエチルエーテル/石油エーテル/トリエチルアミン (66/33/1) )、蓚酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化した。

SF :  $C_{18}H_{28}NOCl \cdot C_2H_2O_4$  (399.9)

mp : 116℃

CHN分析

計算値 : C 60.08、H 7.56、N 3.50

実測値 : C 59.78、H 7.33、N 3.49

【 0 3 1 8 】

実施例150

3-(4-クロロフェニル)プロピル3-(3,5-cis-ジメチルピペリジノ)プロピルエーテル

実施例149に記載の手順に従って得た塩化物 (5ミリモル) と、3,5-ジメチル

( 195 )

特表2002-521463

ピペリジン（シスとトランスとの混合物、10 ミリモル）と、炭酸カリウム（15のミリモル）と、触媒量のヨウ化カリウムとを溶かしたアセトンを12時間還流した。溶剤を蒸発させた後に得られた化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製して対応するジアステレオマーから分離した（溶出液：ジエチルエーテル/石油エーテル/トリエチルアミン（66/33/1））。得られた化合物は蔞酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF :  $C_{19}H_{30}NOCl \times C_2H_2O_4 \times 0.25 H_2O$  (418.5)

mp : 117.5°C

CHN分析

計算値 : C 66.46、H 8.76、N 3.69

実測値 : C 66.42、H 8.54、N 3.67

【 0 3 1 9 】

#### 実施例151

3-(4-クロロフェニル)プロピル3-(3,5-trans-ジメチルピペリジノ)プロピルエーテル

実施例149に記載の手順に従って得た塩化物（5ミリモル）と、3,5-ジメチルピペリジン（シスとトランスとの混合物、10ミリモル）と、炭酸カリウム（15のミリモル）と、触媒量のヨウ化カリウムとを溶かしたアセトンを12時間還流する。溶剤を蒸発させた後に得られた化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製して対応するジアステレオマーから分離する（溶出液：ジエチルエーテル/石油エーテル/トリエチルアミン（66/33/1））。得られた化合物は蔞酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF :  $C_{19}H_{30}NOCl \times C_2H_2O_4$  (413.4)

mp : 150°C

CHN分析

計算値 : C 60.93、H 7.79、N 3.38

実測値 : C 60.95、H 7.39、N 3.34

【 0 3 2 0 】

#### 実施例152

( 196 )

特表2002-521463

## 4-(6-ピペリジノヘキシルアミノ)キノリン

6-アミノヘキサノール (15ミリモル) と、4-クロロキノリン (15ミリモル) と、5mlのトリエチルアミンと、触媒量のヨウ化カリウムとをエタノールに溶かし、12時間還流した。溶剤を蒸発させ、残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィによって精製した (溶出液: 塩化メチレン/メタノール (98/2) (アンモニア雰囲気))。溶剤を減圧除去し、0℃で得られた化合物 (5ミリモル) を塩化チオニル (10ミリモル) に加えた。温度を3時間かけて70℃に上げた。過剰量の塩化チオニルを蒸発させた。残留物をジエチルエーテル/エタノールから再結晶させた。得られた化合物 (5ミリモル) と、ピペリジン (10ミリモル) と、炭酸カリウム (15ミリモル) と、触媒量のヨウ化カリウムとをアセトンに溶かし、12時間還流させた。溶剤を蒸発させた後、残留物をフラッシュクロマトグラフィによって精製した (溶出液: 酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン (95/5/2))。溶剤を減圧除去し、残留物は酢酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF:  $C_{20}H_{29}N_3 \times 2 C_2H_2O_4 \times 0.5 H_2O$  (500.6)

mp: 167.3-168.1℃

CHN分析

計算値: C 57.6、H 6.85、N 8.39

実測値: C 57.7、H 6.55、N 8.42

【 0 3 2 1 】

実施例153

## 2-メチル4-(3-ピペリジノプロピルアミノ)キノリン

3-アミノプロパノール (15ミリモル) と、4-クロロ-2-メチルキノリン (15ミリモル) と、5mlのトリエチルアミンと、触媒量のヨウ化カリウムとを用いて、実施例152に記載の合成および精製手順に従って実行した。最終生産物をフラッシュクロマトグラフィによって精製した (溶出液: 酢酸エチル/トリエチルアミン (95/5))。溶剤を減圧除去した。残留物は酢酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF:  $C_{18}H_{25}N_3 \times 2 C_2H_2O_4$  (463.5)

( 197 )

特表2002-521463

mp : 185.5-186.3 °C

## CHN分析

計算値 : C 57.0、H 6.31、N 9.07

実測値 : C 56.9、H 6.19、N 8.98

【 0 3 2 2 】

実施例154

## 2-メチル4-(6-ピペリジノヘキシルアミノ)キノリン

6-アミノヘキサノール (15ミリモル) と、4-クロロ-2-メチルキノリン (15のミリモル) と、5mlのトリエチルアミンと、触媒量のヨウ化カリウムとを用いて、実施例152に記載の合成および精製手順に従って実行した。最終生産物をカラムクロマトグラフィによって精製した (溶出液 : 酢酸エチル/トリエチルアミン (95/5) ) 。溶剤は減圧除去した。残留物は酢酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF :  $C_{21}H_{31}N_3 \times 2C_2H_2O_4 \times 0.75 H_2O$  (519.1)

mp : 193.6-194.0 °C

## CHN分析

計算値 : C 57.9、H 7.09、N 8.10

実測値 : C 57.8、H 7.08、N 7.85

【 0 3 2 3 】

実施例155

## 7-クロロ-4-(3-ピペリジノプロピルアミノ)キノリン

3-アミノヘキサノール (15ミリモル) と、4,7-ジクロロキノリン (15ミリモル) と、5mlのトリエチルアミンと、触媒量のヨウ化カリウムとを用いて実施例152に記載の手順に従って合成および精製を実行した。最終生産物はカラムクロマトグラフィによって精製した (溶出液 : 酢酸エチル/トリエチルアミン (90/10) ) 。溶剤は減圧除去した。残留物は酢酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた :

SF :  $C_{17}H_{22}ClN_3 \times 2C_2H_2O_4$  (483.9)

mp : 202.9-204.0 °C

( 198 )

特表2002-521463

## CHN分析

計算値 : C 52.1、H 5.42、N 8.68

実測値 : C 51.9、H 5.25、N 8.65

【 0 3 2 4 】

実施例156

7-クロロ-4-(4-ピペリジノブチルアミノ)キノリン

3-アミノブタノール (15ミリモル) と、4,7-ジクロロキノリン (15のミリモル) と、5mlのトリエチルアミンと、触媒量のヨウ化カリウムとを用いて実施例152に記載の手順に従って合成と浄化を実行した。最終生産物はカラムクロマトグラフィによって精製した (溶出液 : 酢酸エチル/トリエチルアミン (90/10) ) 。溶剤は減圧除去した。残留物は蓚酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF :  $C_{18}H_{24}ClN_3 \times 2C_2H_2O_4 \times 0.5 H_2O$  (506.9)

mp : 162.6-163.5 °C

## CHN分析

計算値 : C 52.1、H 5.76、N 8.28

実測値 : C 52.2、H 5.64、N 8.15

【 0 3 2 5 】

実施例157

7-クロロ-4-(8-ピペリジノオクチルアミノ)キノリン

1,8-ジブromoオクタン (30ミリモル) と、カリウムフタルイミド (15ミリモル) と、触媒量のヨウ化カリウムとをアセトン中で3日間還流した。溶剤を蒸発させ、残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィによって精製した (溶出液 : 塩化メチレン/石油エーテル (60/40) ) 。溶剤を減圧除去して得られた化合物 (12.5ミリモル) と、ピペリジン (50ミリモル) と、触媒量のヨウ化カリウムとをアセトン中で12時間還流した。溶剤とピペリジンとを蒸発させ、残留物を塩化水素酸 (2N) と炭酸カリウム溶液とで処理し、塩化メチレンで抽出した。溶剤を減圧除去し、残留物を塩化水素酸 (6N) で12時間還流した。溶液を炭酸カリウム溶液で中和し、塩化メチレンで抽出した。有機層を蒸発させ、得られた化合物を

( 199 )

特表2002-521463

シリカゲルフラッシュクロマトグラフィによって精製した（溶出液：塩化メチレン/トリエチルアミン/メタノール（90/10/2））。得られた化合物（5ミリモル）と、4,7-ジクロロキノリン（5ミリモル）と、触媒量のヨウ化カリウムとを10gのフェノールと12時間溶融した。残留物をフラッシュクロマトグラフィによって精製した（溶出液：酢酸エチル/トリエチルアミン（95/5））。溶剤を減圧除去し、残留物を酢酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶させた。

SF :  $C_{22}H_{32}ClN_3 \times 2C_2H_2O_4$  (554.0)

mp : 150.7-150.9℃

CHN分析

計算値 : C 56.4、H 6.55、N 7.58

実測値 : C 56.2、H 6.48、のN 7.42

【0 3 2 6】

#### 実施例158

7-クロロ-4-(10-ピペリジノデシルアミノ)キノリン

1,10-ジブロモデカン（30のミリモル）と、カリウムフタルイミド（15ミリモル）と、触媒量のヨウ化カリウムとを用いる実施例157に記載の手順に従って合成と精製とを実行した。最終生産物はカラムクロマトグラフィによって精製した（溶出液：酢酸エチル/トリエチルアミン95/5）。溶剤は減圧除去した。残留物は酢酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF :  $C_{24}H_{36}ClN_3 \times 2C_2H_2O_4$  (582.1)

mp : 151.2-151.5 °C

CHN分析

計算値 : C 57.8、H 6.93、N 7.22

実測値 : C 57.4、H 6.81N 7.07

【0 3 2 7】

#### 実施例159

7-クロロ-4-(12-ピペリジノドデシルアミノ)キノリン

1,12-ジブロモドデカン（30ミリモル）と、カリウムフタルイミド（15ミリモル）と、触媒量のヨウ化カリウムとを用いて実施例157に記載の手順で合成と精

( 200 )

特表2002-521463

製とを実行した。残留物はフラッシュクロマトグラフィによって精製した（溶出液：酢酸エチル/トリエチルアミン（95/5））。溶剤は減圧除去した。残留物は蔭酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF :  $C_{26}H_{14}OCIN_3 \times 2C_2H_2O_4$  (610.2)

mp : 141.6-142.9℃

CHN分析

計算値 : C 59.1、H 7.27、N 6.89

実測値 : C 58.7、H 7.30、N 6.78

【 0 3 2 8 】

#### 実施例160

7-クロロ-4-(4-(3-ピペリジノプロポキシ)フェニルアミノ)キノリン

4-ヒドロキシアニリン（11ミリモル）と、4,7-ジクロロキノリン（10のミリモル）と、1mlの2N塩化水素酸と、触媒量のはヨウ化カリウムとをアセトン中で12時間還流した。得られた化合物を濾過した。得られた化合物（5ミリモル）と、3-ピペリジノ塩化プロピル塩酸塩（5ミリモル）と、炭酸カリウム（15のミリモル）と、触媒量のヨウ化カリウムとをアセトン中で22時間還流した。得られた化合物は濾過され、フラッシュクロマトグラフィによって精製された（溶出液：塩化メチレン/石油エーテル/トリエチルアミン（95/25/5））。溶剤は減圧除去した。残留物は蔭酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF :  $C_{23}H_{26}ClN_3O \times 2C_2H_2O_4 \times 0.25 H_2O$  (580-5)

mp : 189.8-190.3 °C

CHN分析

計算値 : C 55.9、H 5.29、N 7.23

実測値 : C 55.7、H 5.43、N 7.14

【 0 3 2 9 】

#### 実施例161

7-クロロ-4-(2-(4-(3-ピペリジノプロポキシ)フェニル)エチルアミノ)キノリン

チラミン（10ミリモル）と、4,7-ジクロロキノリンと、触媒量のヨウ化カリウムとを10gのフェノールと150℃で12時間溶融した。残留物は塩化水素酸で酢酸エ



( 201 )

特表2002-521463

チル/水から結晶化させた。得られた化合物 (5ミリモル) と、3-ピペリジノ塩化プロピル塩酸塩 (5ミリモル) と、炭酸カリウム (15のミリモル) と、触媒量のヨウ化カリウムとをN、N-ジメチルホルムアミド中で22時間還流した。溶剤は蒸発させた。残留物はフラッシュクロマトグラフィによって精製した (溶出液: 酢酸エチル/石油エーテル/トリエチルアミン (95/50/5))。溶剤は減圧除去した。残留物は酢酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF :  $C_{25}H_{30}ClN_3O \times 2C_2H_2O_4 \times H_2O$  (622.1)

mp : 149.8-150.2 °C

CHN分析

計算値 : C 56.0、H 5.83、N 6.75

実測値 : C 55.7、H 5.77、N 6.46

[0 3 3 0]

#### 実施例162

4-(6-ピペリジノヘキサノイル)フェニル3-ピペリジノプロピルエーテル

3-フェノキシ臭化プロピル (10のミリモル) と、ピペリジン (20のミリモル) と、触媒量のヨウ化カリウムとをアセトン中で12時間還流した。溶剤を蒸発させ、残留物を酢酸エチルで処理した。溶剤を減圧除去し、得られた化合物を塩化水素酸でイソプロパノール/ジエチルエーテルから結晶化させた。得られた化合物 (5ミリモル) を6-ブロモ塩化ヘキサノイル (7.5ミリモル) と、三塩化アルミニウム (22.5のミリモル) の10mlのニトロベンゾール溶液に加えた。混合物を室温で3日間攪拌した。酢酸エチルを加え、混合物を塩化水素酸 (6N) で抽出した。溶液を炭酸カリウム溶液で中和し、塩化メチレンで抽出した。溶剤は減圧除去した。得られた化合物 (2.5のミリモル) と、ピペリジン (5ミリモル) と、炭酸カリウム (7.5ミリモル) と、触媒量のヨウ化カリウムとをアセトン中で12時間還流した。溶剤を蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィによって精製した (溶出液: 塩化メチレン/石油エーテル/メタノール (96/3/3))。溶剤を減圧除去し、残留物を酢酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF :  $C_{25}H_{40}N_2O_2 \times 2C_2H_2O_4$  (580.7)

mp : 149.1-149.5 °C

( 202 )

特表2002-521463

## CHN分析

計算値 : C 60.0、H 7.64、N 4.82

実測値 : C 59.9、H 7.59、N 4.81

【 0 3 3 1 】

実施例163

## 5-ニトロ-2-(5-ピペリジノペンチルアミノ)ピリジン

5-アミノペンタノール (15ミリモル) と、2-クロロ-5-ニトロピリジン (15ミリモル) と、5mlのトリエチルアミンと、触媒量のヨウ化カリウムとを用いて実施例152に記載の手順に従って合成と精製とを実行した。最終生産物はカラムクロマトグラフィによって精製した (溶出液 : 酢酸エチル/トリエチルアミン (90/10) ) 。溶剤を減圧除去し、残留物を蔭酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF :  $C_{15}H_{24}N_4O_2 \times C_2H_2O_4$  (382.4)

mp : 95.7-96.0 °C

## CHN分析

計算値 : C 53.4、H 6.85、N 14.65

実測値 : C 53.6、H 7.00、N 14.55

【 0 3 3 2 】

実施例164

## 3-ニトロ-2-(6-ピペリジノペンチルアミノ)ピリジン

5-アミノペンタノール (15ミリモル) と、2-クロロ-3-ニトロピリジン (15ミリモル) と、5mlのトリエチルアミンと、触媒量のヨウ化カリウムとを用いて実施例152に記載の手順に従って合成と精製とを実行した。最終生産物はカラムクロマトグラフィによって精製した (溶出液 : 酢酸エチル/トリエチルアミン (95/5) (アンモニア雰囲気) ) 。溶剤を減圧除去し、残留物を蔭酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF :  $C_{15}H_{24}N_4O_2 \times C_2H_2O_4 \times 0.25 H_2O$  (386.9)

mp : 148.5-149.2 °C

## CHN分析

( 203 )

特表2002-521463

計算値 : C 52.8、H 6.90、N 14.48

実測値 : C 52.8、H 6.80、N 14.51

【 0 3 3 3 】

実施例165

## 5-アミノ-2-(6-ピペリジノペンチルアミノ)ピリジン

5-アミノペンタノール (15ミリモル) と、2-クロロ-5-ニトロピリジン (15ミリモル) と、5mlのトリエチルアミンと、触媒量のヨウ化カリウムとを用いて実施例152に記載の手順に従って合成と精製とを実行した。得られた化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し (溶出液 : 塩化メチレン/メタノール (95/5) (アンモニア雰囲気) )、20mlのテトラヒドロフランに溶解した。100mgのパラジウム/活性炭 (10%) を加え、混合物を1バールの $H_2$ で12時間水素化した。溶剤を減圧除去し、残留物を酢酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF :  $C_{15}H_{26}N_4 \times 2C_2H_2O_4$  (442.5)

mp : 85.7-87.3 °C

## CHN分析

計算値 : C 51.6、H 6.83、N 12.66

実測値 : C 51.4、H 6.81、N 12.83

【 0 3 3 4 】

実施例166

## 2-(6-ピペリジノヘキシルアミノ)キノリン

6-アミノヘキサノール (15ミリモル) と、2-クロロキノリン (15ミリモル) と、5mlのトリエチルアミンと、触媒量のヨウ化カリウムとを用いて実施例152に記載の手順に従って合成と精製とを実行した。最終生産物はフラッシュクロマトグラフィによって精製した (溶出液 : 酢酸エチル/トリエチルアミン (95/5) )。溶剤を減圧除去し、残留物を酢酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF :  $C_{20}H_{29}N_3 \times 2C_2H_2O_4 \times 0.75 H_2O$  (505.1)

mp : 90.7-91.5 °C

( 204 )

特表2002-521463

## CHN分析

計算値 : C 57.1、H 6.88、N 8.32

実測値 : C 57.1、H 6.54、N 8.17

【0335】

実施例167

N-(4-クロロベンジル)-N-シクロヘキシル-3-ピペリジノプロピルイソチオ尿素

シクロヘキシルアミン (10ミリモル) を乾燥した20mlのエーテルに溶解した4-クロロベンジルイソチオシアネート (10ミリモル) に滴下した。溶液を2時間室温で攪拌した。沈殿で得られた化合物を濾過し、酢酸エチルから結晶した。得られた化合物 (3ミリモル) と、3-ピペリジノ塩化プロピル塩酸 (3ミリモル) と、触媒量のヨウ化カリウムとをエタノール中で6日間還流した。その後、エタノールを蒸発させ、残留物をカラムクロマトグラフィによって精製した (溶出液: 塩化メチレン/メタノール (95/5))。溶剤を蒸発させた後、得られた化合物を塩化水素酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF :  $C_{22}H_{34}ClN_3S \times 2HCl \times H_2O$  (499.0)

mp : 103.0-107.0°C

## CHN分析

計算値 : C 53.0、H 7.68、N 8.42

実測値 : C 52.6、H 7.88、N 8.24

【0336】

実施例168

2-(6-ピペリジノヘキシルアミノ)ベンゾチアゾール

6-アミノヘキサノール (15ミリモル) と、2-クロロベンゾチアゾール (15ミリモル) と、5mlのトリエチルアミンと、触媒量のヨウ化カリウムとを用いて実施例152に記載の手順に従って合成と精製とを実行した。最終生産物をフラッシュクロマトグラフィによって精製した (溶出液: 塩化メチレン/メタノール (95/5) (アンモニア雰囲気))。溶剤を減圧除去し、残留物を酢酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF :  $C_{18}H_{27}N_3S \times 1.9 C_2H_2O_4$  (488.6)

( 205 )

特表2002-521463

mp : 98.5-101.8 °C

## CHN分析

計算値 : C 53.6、H 6.35、N 8.60

実測値 : C 54.0、H 6.43、N 8.33

【 0 3 3 7 】

## 実施例169

## 10-ピペリジノデシルアミン

1, 10-ジブロモデカン (30ミリモル) と、カリウムフタルイミド (15ミリモル) と、触媒量のヨウ化カリウムとを用いて実施例157に記載の手順に従って合成を実行した。得られた化合物 (12.5ミリモル) と、ピペリジン (50ミリモル) と、触媒量のヨウ化カリウムとをアセトン中で12時間還流した。溶剤とピペリジンを蒸発させ、残留物を塩化水素酸 (2N) と炭酸カリウム溶液とで処理し、塩化メチレンで抽出した。溶剤を減圧除去し、残留物を塩化水素酸 (6N) 中で12時間還流した。溶液を炭酸カリウム溶液で中和し、塩化メチレンで抽出した。有機層を蒸発させ、最終生産物をフラッシュクロマトグラフィによって精製した (溶出液 : 塩化メチレン/トリエチル・アミン/メタノール (90/10/2) )。溶剤を減圧除去し、残留物を酢酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF :  $C_{15}H_{32}N_2 \times 2C_2H_2O_4 \times 0.75 H_2O$  (434.0)

mp : 116.1-117.2 °C

## CHN分析

計算値 : C 52.6、H 8.71、N 6.45

実測値 : C 52.5、H 8.70、N 6.35

【 0 3 3 8 】

## 実施例170

## 3-フェニルプロピル3-(N, N-ジエチルアミノ)プロピルエーテル

実施例144に記載の手順で得られた塩化物 (5ミリモル) と、ジエチルアミン (10ミリモル) と、炭酸カリウム (15ミリモル) と、触媒量のヨウ化カリウムとをアセトンに溶解し、12時間還流した。溶剤を蒸発させた後に得られた化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製した (溶出液 : ジエチルエーテル

( 206 )

特表2002-521463

/石油エーテル/トリエチルアミン (66/33/1) )。得られた化合物は蔞酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF :  $C_{16}H_{27}NO \times C_2H_2O_4$  (340.3)

mp : 80℃

CHN分析

計算値 : C 63.69、H 8.61、N 4.13

実測値 : C 63.52、H 8.40、N 4.06

【 0 3 3 9 】

#### 薬理学的研究

三重水素化したヒスチジンで予め培養したラットの大脳皮質シナプトソームから新たに合成された三重水素化ヒスタミン放出量を測定してH3受容体と各化合物との交互作用をインビトロで立証した。(Garbarg 達., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1992, 263 : 304-310)。作動薬のH3力価は三重水素化したヒスタミンの放出抑制から測定され、拮抗薬のH3力価は選択的H3作動薬 (R)  $\alpha$ -メチルヒスタミンによる放出禁止の順次反転によって測定される (Arrang 達., Nature, 1987, 327 : 117-123)。

Ligneau 達., J. Pharmacol. Exp. Ther. 271, 452-459 (1994)に記載の手順でモルモットでH3受容体と各化合物との交互作用がインビトロで立証された。

要約すると、モルモットの小腸からの縦走筋ストリップを切り出し、H1受容体をブロックするための1  $\mu$ M メピラミン (mepyramine) の存在下でO<sub>2</sub>/CO<sub>2</sub> (95%/5%) ガスを供給して修正したKrebs-Ringerの重炭酸塩培地で+37℃で培養した。平衡に達した後に、刺激下の収縮活動を記録した (15V、0.5ミリ秒、0.1Hzの矩形パルス)。

(R)  $\alpha$ -メチルヒスタミン単独または各拮抗薬と一緒にした場合の効果の濃度-反応曲線を求めた。

マウスの脳のtele-メチルヒスタミンレベルの偏差のインビボ測定から作動および拮抗効果が推定された (Garbarg 達., J. Neurochem., 1989, 53: 1724-1730)。経口投与後の種々の時間に生じたtele-メチルヒスタミンレベルの増減から、各化合物の作動および拮抗効果が立証される。

( 207 )

特表2002-521463

変化は、参照化合物を多量に投与したときに生じる変化と比較して、本発明化合物の最大効果の半分を表すED<sub>50</sub>値を計算した。

【 0 3 4 0 】

結果は下記の通りで、【表 3 6】 および【表 3 7】 にも示してある。

実施例59 1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]ピペリジン、

ED<sub>50</sub>=0.02 mg/kg

実施例74 1-[3-(4-ブチルフェノキシ)プロピル]ピペリジン、

ED<sub>50</sub>=0.21 mg/kg

実施例76 1-[3-(4-シクロプロパンカルボニルフェノキシ)プロピル]ピペリジン、

ED<sub>50</sub>=0.18mg/kg

実施例88 1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)プロピル]-3-メチルピペリジン

ED<sub>50</sub>=0.14 mg/kg

実施例101 1-[3-(4-シクロプロパンカルボニルフェノキシ)プロピル]-trans-3,5-ジメチルピペリジン、

ED<sub>50</sub>=0.17 mg/kg

【 0 3 4 1 】

【表 3 5】

( 208 )

特表2002-521463

Ex No.	X	n	R <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> (n <sub>3</sub> = 1)	Ki (nM)	ED <sub>50</sub> (mg/kg/p.o.)
18	O	5	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	p-NO <sub>2</sub>	39 ± 11	1.1
43	O	3	Et, Et	p-CN	95 ± 28	0.50
46	O	3	Et, Et	p-CH <sub>3</sub> CO	20 ± 7	0.44
50	O	5	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	p-CH <sub>3</sub> CH(OH)	28 ± 7	1.0
56	O	4	Et, Et	p-CN	62 ± 15	1.1
59	O	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	p-CN	11 ± 2	0.20
60	O	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	p-CN	8.7 ± 2.1	0.64
63	O	3	Et, Et	p-CH <sub>3</sub> CH(OH)	60 ± 18	0.45
64	O	3	Et, Et	p-CH <sub>3</sub> C=N(OH)	2.7 ± 0.9	0.8
66	O	3	-(3-Me)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	p-CH <sub>3</sub> CO	3.7 ± 0.5	0.3
68	O	3	-(4-Me)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	p-CH <sub>3</sub> CO	4.6 ± 2.0	0.5
69	O	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	p-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> CO	4.7 ± 0.8	0.6

[ 0 3 4 2 ]

【表 3 6】

実施例 No.	H <sub>3</sub> - 受容体拮抗活性 pA <sub>2</sub> (モルモット 回腸)
120	6.3
124	6.4
130	7.2
131	6.6
136	6.5

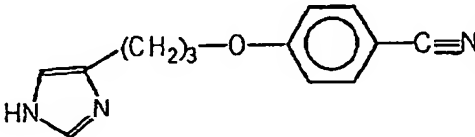
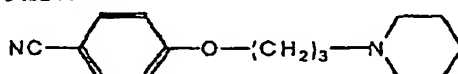
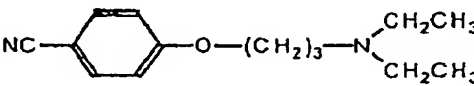
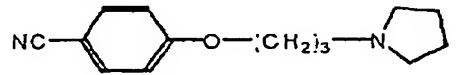
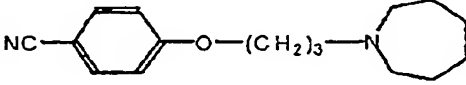
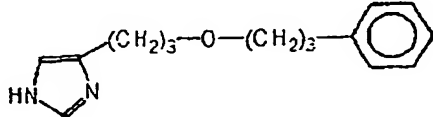
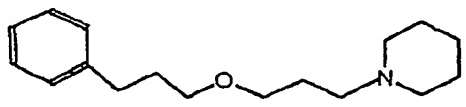
[ 0 3 4 3 ]

【表 3 7】



( 209 )

特表2002-521463

イミダゾール誘導体	本発明の類似非イミダゾール誘導体
 <p>Ki = 12 nM ED<sub>50</sub> = 0.54 mg/kg</p>	<p>実施例59</p>  <p>Ki = 11 nM ED<sub>50</sub> = 0.20 mg/kg</p> <p>実施例43</p>  <p>Ki = 95 nM ED<sub>50</sub> = 0.50 mg/kg</p> <p>実施例58</p>  <p>Ki = 20 nM</p> <p>実施例60</p>  <p>Ki = 9 nM</p>
 <p>Ki = 17 nM</p>	<p>実施例116</p>  <p>Ki = 15 nM</p>

( 210 )

特表2002-521463

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/EP 99/05744
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61K31/4453 A61K31/40 A61K31/445 A61K31/138		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BRANDES L J ET AL: "New evidence that the antiestrogen binding site may be a novel growth-promoting histamine receptor (?H3) which mediates the antiestrogenic and antiproliferative effects of tamoxifen" BIOCHEM. BIOPHYS. RES. COMMUN. (BBRCA9,0006291X);1986; VOL.134 (2); PP.601-8, XP002123595 Univ. Manitoba;Manitoba Inst. Cell Biol.; Winnipeg; R3E 0V9; MB; Can. (CA) the whole document. --- -/--	16-28
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
23 November 1999		04.02.00
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Telex 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Scruton-Evans, I

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

page 1 of 3

( 212 )

特表2002-521463

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. of Application No  
PCT/EP 99/05744

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Referent to claim No.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 123, no. 1, 3 July 1995 (1995-07-03) Columbus, Ohio, US; abstract no. 000292, STARK H ET AL: "New potent histamine H3-receptor antagonists of the amide type" XP002123601 abstract & EUR. J. PHARM. SCI. (EPSCED.09280987);1995; VOL.3 (2); PP.95-104. Institut fuer Pharmazie, Freie Universitaet Berlin, Koenigin-Luise-Strasse 2+4;Berlin; 14195; Germany (DE)	16-28
Y	CHENEY L C ET AL: "Alkylaminoalkyl Ethers of the Benzylphenols" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY,US,AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, vol. 71, page 68-64 XP002086293 ISSN: 0002-7863 see page 60, compound III and last paragraph of page 60 -----	16-28

3

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

( 213 )

特表2002-521463

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>	International application No. <b>PCT/EP 99/05744</b>
<b>Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)</b>	
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:	
1. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:	
2. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically: See further information sheet PCT/ISA/210	
3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
<b>Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)</b>	
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:  See additional sheet	
1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.	
2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.	
3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:	
4. <input checked="" type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:  16 - 28, 78 (partially)	
Remark on Protest	<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.

( 214 )

特表2002-521463

International Application No. PCT/EP 99/05744

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-15, 29-38, 46-50, 54, 70, 72, 73, 79-88

1) Present claims 1-15 relate to a use of a compound defined by reference to a desirable characteristic or property, namely that W is a residue that imparts antagonistic and/or agonistic activity at histamine H3-receptors when attached to an imidazole ring in 4(5) position. The claims cover the use of all such compounds having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such compounds. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the compound to be used by reference to a result to be achieved. Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible.

2) Present claims 29-38, 46-50, 54, 70, 72 and 79-88 relate to an extremely large number of possible compounds. In fact, the claims contain so many options, variables and possible permutations that a lack of clarity (and/or conciseness) within the meaning of Article 6 PCT arises to such an extent as to render a meaningful search of the claims impossible. Specifically, for claim 54, AViii may be absent, Xviii may be absent, Y may be absent and R4viii may be H, such that none of the groups has any recognisable common definition.

3) Present claim 73 relates to the use of a compound of the formula XVI, wherein Zxvi may optionally comprise other substituents selected such that the activity of the derivative is not negatively affected. The claims cover the use of all compounds of formula XVI having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such compounds. In the present case, this claim so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Independent of the above reasoning, this claim also lacks clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the compound by reference to a result to be achieved. Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible.

Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear, supported and disclosed, namely those parts relating to the claims 16-28.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following

( 216 )

特表2002-521463

International Application No. PCT/EP 99/85744

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

## 1. Claims: 16-28,78(partially)

Use of compounds of the formula I for the preparation of a medicament acting as a ligand of the histamine H3-receptors

## 2. Claims: 39-45,78(partially)

Use of compounds of formulae III or IV for the preparation of a medicament acting as a ligand of the histamine H3-receptors

## 3. Claims: 51-53,78(partially)

Use of the compounds of formula VII for the preparation of a medicament acting as a ligand on the histamine H3-receptors.

## 4. Claims: 55-56,78(partially)

Use of a compound of the formulae VIIIA or VIIIB for the preparation of a medicament acting as a ligand of the histamine H3-receptors.

## 5. Claims: 57-60,78(partially)

Use of compounds of formulae IX or X for the preparation of a medicament acting as a ligand of the histamine H3-receptors.

## 6. Claims: 61-67,78(partially)

Use of a compound of formula XI or XII for the preparation of a medicament acting as a ligand of the histamine H3-receptors.

## 7. Claims: 68-69, 78(partially)

Use of a compound of the formula XIII for the preparation of a medicament acting as a ligand of the histamine H3-receptors.

## 8. Claims: 71,78(partially)

use of a compound of the formulae XIVA, XIVb or XIVc for the preparation of a medicament acting as a ligand of the histamine H3-receptors.

## 9. Claims: 74,78(partially)

page 1 of 2

( 217 )

特表2002-521463

International Application No. PCT/EP 99/05744

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Use of a compound of the formula XVII for the preparation of a medicament acting as a ligand of the histamine H3-receptors.

10. Claims: 75-77,78(partially)

Use of a compound of the formula V for the preparation of a medicament acting as a ligand of the histamine H3-receptors.

( 218 )

特表2002-521463

## フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-コ-ド (参考)
A 6 1 K 31/428		A 6 1 K 31/428	4 C 0 6 9
31/44		31/44	4 C 0 8 6
31/445		31/445	4 C 2 0 6
31/4453		31/4453	4 H 0 0 6
31/4523		31/4523	
31/4545		31/4545	
31/4709		31/4709	
31/495		31/495	
31/506		31/506	
31/5375		31/5375	
31/55		31/55	
A 6 1 P 1/00		A 6 1 P 1/00	
1/04		1/04	
3/04		3/04	
11/02		11/02	
11/06		11/06	
13/00		13/00	
15/00		15/00	
19/02		19/02	
21/00		21/00	
25/00		25/00	
25/06		25/06	
25/18		25/18	
25/24		25/24	
25/28		25/28	
29/00		29/00	
37/08		37/08	
43/00	1 0 1	43/00	1 0 1
	1 1 3		1 1 3
C 0 7 C 217/18		C 0 7 C 217/18	
// C 0 7 C 217/16		217/16	
251/48		251/48	
255/54		255/54	
C 0 7 D 207/18		C 0 7 D 207/18	
211/14		211/14	
211/58		211/58	
211/60		211/60	
211/62		211/62	
211/70		211/70	
213/74		213/74	
215/38		215/38	
215/46		215/46	
239/42		239/42	
271/06		271/06	
277/82		277/82	
295/02		295/02	Z



( 219 )

特表2002-521463

295/08

295/08

Z

295/18

295/18

A

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(72)発明者 ルコント, ジャンヌーマリー

フランス国 75003 パリ リュ デ フ  
ランブルジュワ 30

(72)発明者 リノー, イクサビル

フランス国 75013 パリ リュ デ テ  
ネリ 10

(72)発明者 シュナック, ヴァルター ゲー,

ドイツ国 14129 ベルリン スパニッシ  
ュアレ 95

(72)発明者 スターク, ホルガー

ドイツ国 14199 ベルリン ハインリッ  
ヒダンメル シュトラーセ 11

(72)発明者 ガネリー, シャロン ロビン

イギリス国 エーエル6 0ティーディー  
ハート ウエルウイン キンウッド ブ  
リアリー ウッド エンド (番地なし)

(72)発明者 ルールクイン, ファビアン

イギリス国 イー2 6ディーゼット ロ  
ンドン チルトン ストリート 49

(72)発明者 シグード, エルツ

ドイツ国 12107 ベルリン アルブラヴ  
エック 7エー

( 220 )

特表2002-521463

Fターム(参考) 4C031 LA01  
4C033 AE15 AE20  
4C054 AA02 AA05 CC03 DD01 DD04  
DD08 EE01 EE03 EE08 EE33  
FF01 FF03 FF08 FF28 FF33  
4C055 AA01 BA02 BA52 BB17 CA02  
CA51 CA52 CB17 DA01 GA01  
4C056 AA01 AA02 AB01 AB02 AC03  
AC05 AD01 AE01 AE03 EA01  
EB01 EC08 ED01 FA07 FA14  
FC01  
4C069 AB02 BB02 BB16  
4C086 AA01 AA02 BC06 BC07 BC16  
BC17 BC21 BC28 BC31 BC42  
BC47 BC71 BC73 BC84 GA07  
GA08 GA09 GA10 GA12 GA13  
MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA33  
ZA34 ZA59 ZA66 ZA70 ZA81  
ZA94 ZA96 ZB13 ZB15 ZC52  
4C206 AA01 AA02 FA21 KA01 KA14  
KA15 MA01 MA04 ZA02 ZA33  
ZA34 ZA59 ZA66 ZA70 ZA81  
ZA94 ZA96 ZB13 ZB15 ZC52  
4H006 AA03 AB20 AB21 AB25 AB26  
BJ50 BP30 BR30 BT32 BU26

This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images  
problems checked, please do not report the  
problems to the IFW Image Problem Mailbox**